CONCOURS D'AGRÉGATION DE MÉDECINE (1907)

EXPOSÉ

DES

TITRES ET TRAVAUX

SCIENTIFIQUES

DU

Dr L. NATTAN-LARRIER

PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
L. MARETHEUX, Directeur
1, RUE CASSETTE, 1
1907

EXPOSÉ

DES

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

Du Dr L. NATTAN-LARRIER

TITRES

EXTERNE DES HOPITAUX (1894)

INTERNE DES HOPITAUX (1897)

CHEF DE LABORATOIRE ADJOINT (1901)

CHEF DE CLINIQUE ADJOINT (1902)

CHEF DE LABORATOIRE (1903)

CHEF DE CLINIQUE (1904)

LAURÉAT DE LA FACULTÉ (Prix de thèse, Médaille d'argent, 1902)

ENSEIGNEMENT

CONFÉRENCES D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE A LA FACULTÉ
(Travaux pratiques, 1899-1901)

CONFÉRENCES A L'HOTEL-DIEU
(Service de M. le Professeur Dieulafoy, 1900-1906)

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1. Technique de l'ablation du canal thoracique. — *Soc. anat.*, 5 mars 1897.
2. Cancer du canal thoracique (en collaboration avec M. Decloux). — *Soc. anat.*, 5 mars 1897.
3. Lithiase totale des voies biliaires (en collaboration avec M. J. Ch. Roux). — *Soc. anat.*, 30 avril 1897.
4. Lipome du duodénum (en collaboration avec M. J. Ch. Roux). — *Soc. anat.*, 7 mai 1897.
5. Ictère infectieux et névrite périphérique (en collaboration avec M. J. Ch. Roux). — *Arch. générales de méd.*, mai 1897.
6. Kystes multiples des voies urinaires. — *Soc. anat.*, 21 mai 1897.
7. Symphyse tuberculeuse du péricarde (en collaboration avec le Dr A Mathieu). — *Soc. méd. des Hôp.*, 28 mai 1897.
8. Tuberculose du cœur. — *Soc. anat.*, 28 mai 1897.
9. Du surmenage par bicyclette (en collaboration avec le Dr A. Mathieu), — *Soc. méd. des Hôp.*, 11 juin 1897.
10. Le Diabète expérimental et le diabète humain (en collaboration avec le Dr A. Mathieu). — *Gaz. des Hôp.*, 12 novembre 1898.
11. Le mérycisme. — *Gaz. des Hôp.*, 13 novembre 1897.
12. Foie alcoolique pigmenté (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Soc. anat.*, 26 novembre 1897.
13. Tubercule de la veine cave et tuberculose aiguë (en collaboration avec M. Weinberg). — *Soc. anat.*, 21 juin 1898.
14. Région vatérienne du duodénum et ampoule de Vater (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Soc. anat.*, 24 juin 1898.
15. Anatomie et histologie de l'ampoule de Vater (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Arch. de méd. et de chir.*, juin 1898.
16. Kyste congénital du cou (en collaboration avec le Dr Porak). — *Soc. d'obstétrique et de gynécologie*, juillet 1898.

17. Cancer du canal thoracique (en collaboration avec le Dr A. Mathieu). *Soc. méd. des Hôp.*, 8 décembre 1898.
18. Tumeurs fibreuses de la rate. — *Soc. anat.*, 13 janvier 1899.
19. Mécanisme des détériorations organiques provoquées chez les descendants sous l'influence des tares des ascendants (en collaboration avec le Pr Charrin). — *Soc. de Biol.*, 18 février 1899.
20. Mécanisme des tares développées chez les descendants sous l'influence des maladies des ascendants (en collaboration avec le Pr Charrin). — *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, mars 1899.
21. Lésions des descendants des tuberculeux (en collaboration avec le Pr Charrin). — *Soc. de Biol.*, juin 1899.
22. Rupture d'un anévrysme de la crosse de l'aorte dans la bronche gauche. Hémorragie en deux temps. Etude des lésions pulmonaires. — *Soc. anat.*, 7 juillet 1899.
23. Malformations multiples, rétrécissement du duodénum, dilatation de l'œsophage, etc. — *Soc. anat*, 24 décembre 1899.
24. Les cancers du duodénum. — *Gaz. des Hôp.*, décembre 1899, n° 137 et 139.
25. Cancer du canal thoracique et ascite chyleuse. — *Bull. méd.*, mai 1900.
26. Maladie d'Addison : accidents suraigus simulant une péritonite. — *Soc. méd. des Hôp.*, 27 août 1900.
27. Examen histologique du placenta dans un cas de grossesse interstitielle (en collaboration avec M. Audion). — *Soc. anat.*, 5 juin 1900.
28. Injections de sérum antidiphtérique faites dans un but prophylactique à des enfants atteints de rougeole (en collaboration avec le Dr Netter). — Congrès de 1900 : section de Médecine de l'Enfance, p. 425.
29. Les cancers du canal thoracique et des lymphatiques afférents. — Congrès de 1900 : Section d'Anatomie pathologique, séance du 3 août. — In *Bull. méd.*, p. 804.
30. Réactions du foie du cobaye nouveau-né sous l'influence des infections maternelles. — *Soc. de Biol.*, 9 novembre 1900.
31. Mammite tuberculeuse expérimentale du cobaye. — *Soc. de Biol.*, 1er décembre 1900.
32. Fonction secrétoire du placenta. — *Soc. de Biol.*, 21 décembre 1900.
33. Hygroma à gonocoques (en collaboration avec M. Griffon). — *Revue de méd.*, 10 janvier 1901.
34. La fonction secrétoire du placenta (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Journ. de Gynéc.*, juin 1901.
35. Les premiers stades de l'hérédité pathologique maternelle recherches histologiques. — *Thèse* de la Faculté de méd., de Paris, C. Naud, éditeur, 1901.

36. Méningite cérébro-spinale consécutive à une otite à pneumocoque (en collaboration avec M. Stanculeano). — *Progrès méd.*, 7 septembre 1901.
37. Arthrite pneumococcique (en collaboration avec M. Griffon). — *Soc. anat.*, 8 novembre 1901.
38. Identification de certains éléments constitutifs du thymus. I. Le corpuscule de Hassal (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Soc. de Biol.*, 3 mai 1902.
39. Identification des éléments constitutifs du thymus. II. Les myélocytes basophiles (en collaboration avec le Dr Letulle) — *Soc. de Biol.*, 10 mai 1902.
40. Etat des capillaires biliaires intra-trabéculaires dans les lésions du foie (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Soc. anat.*, 6 juin 1902.
41. Etat des capillicules biliaires à l'état normal et pathologique (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Soc. de Biol.*, juillet 1902.
42. De l'influence des infections maternelles sur le développement des cataractes congénitales (en collaboration avec M. Monthus). — *Soc. de Biol.*, 26 juillet 1902.
43. Cirrhose hépatique chez le lapin, hémorrhagie péritonéale mortelle à la suite d'une légère intoxication. — *Soc. anat.*, 31 octobre 1902.
44. Recherche de la nature tuberculeuse d'un exudat par l'inoculation dans la mamelle d'un cobaye en lactation (en collaboration avec M. Griffon). — *Soc. de Biol.*, 14 février 1903.
45. Cytodiagnostic des pleurésies cancéreuses. — *Soc. anat.*, 8 mai 1903.
46. Carcinose gastrique et rectale généralisée à l'intestin grêle. — *Soc. anat.*, 5 juin 1903.
47. Tuberculose du cæcum. — *Soc. anat.*, 12 juin 1903.
48. La graisse, le glycogène et l'activité cellulaire du foie des nouveau-nés. — *Soc. de Biol.*, 27 juin 1903.
49. Granulie de l'utérus. — *Soc. anat.*, 30 octobre 1903.
50. Tuberculose primitive du cæcum. — *Soc. anat.*, 11 décembre 1903.
51. Formation de la graisse dans le foie du fœtus. — *Soc. de Biol.*, 12 décembre 1903.
52. Syndrome et maladie de Bonnier (en collaboration avec M. Maillard). — *Arch. gén. de Méd.*, 1903.
53. Un cas de chorée de l'adulte (en collaboration avec M. Crouzon). — *Trib. méd.*, 1903.
54. Tuberculose et gestation. — *Rev. de la Tuberc.*, 1903.
55. Paralysie unilatérale du voile du palais chez un tuberculeux (en collaboration avec M. Crouzon). — *Rev. de la Tuberc.*, 1903.
56. Un cas d'arthrite à gonocoques. — *Arch. gén. de Méd.*, 1903, n° 13.

57. Diagnostic de la tuberculose par l'inoculation intramammaire. — *Presse méd.*, janvier 1904.
58. Etude des liquides tuberculeux par la tuberculine-réaction indirecte. — *Soc. de Biol.*, 30 janvier 1904.
59. La tuberculose mammaire, un procédé pour la recherche des bacilles tuberculeux. — *Arch. de Méd. expér. et d'Anat. pathol.*, mars 1904.
60. Des nouveaux procédés de diagnostic par la tuberculine. — *Presse méd.*, 13 avril 1904.
61. Les myélocytes basophiles du foie fœtal. — *Soc. de Biol.*, 23 avril 1904.
62. Diagnostic des méningites par inoculation intramammaire. — *Rev. de la Tubercul.*, juin 1904.
63. Tissu myéloïde du foie fœtal. — *Arch. de Méd. expér. et d'Anat. pathol.*, novembre 1904.
64. Pleurésie rhumatismale et cytodiagnostic. — *Trib. méd.*, 1904.
65. Le plasmode dans le placenta normal (en collaboration avec le Dr A. Brindeau). — *Comptes rendus Soc. obst. de France*, 1905.
66. Nature de la Môle hydatiforme (en collaboration avec le Dr A. Brindeau). — *Soc. de Biol.*, 21 janvier 1905.
67. Cytologie des pleurésies cancéreuses. — *Soc. de Biol.*, 15 avril 1905.
68. L'hydrohémolyse et la recherche de bacilles de Koch et autres microbes dans le sang (en collaboration avec M. A. Bergeron). — *Presse méd.*, 14 juin 1905.
69. L'hydrohémolyse et la recherche des bacilles de Koch dans le sang (étude expérimentale), (en collaboration avec M. A. Bergeron). — *Journ. de Phys. et de Path. expér.*, novembre 1905.
70. Conditions histologiques du placenta dans l'hérédo-contagion (en collaboration avec le Dr A. Brindeau). — *Soc. de Biol.*, 18 novembre 1905.
71. Les adhérences placentaires (en collaboration avec le Dr A. Brindeau). — *Bull. de la Soc. obstétricale de Paris*, novembre 1905.
72. Prophylaxie de la fièvre typhoïde par le vaccin de Wright. — *Presse méd.*, 7 décembre 1905.
73. La cellule rénale à l'état normal et pathologique (en collaboration avec M. Ribadeau-Dumas). — *Soc. de Biol.*, 23 décembre 1905.
74. La Môle hydatiforme (en collaboration avec le Dr A. Brindeau). — *Comptes rendus Soc. obst. de France*, 1905.
75. Le diagnostic de la tuberculose par les nouveaux procédés de laboratoire. In-8°, 33 pages. Masson, éditeur, 1905.
76. Les médications préventives. Sérothérapie et bactériothérapie. In-12 de 96 pages. Baillière, éditeur, 1905.
77. Un cas d'arthrite à pneumocoque chez un nouveau-né. — *Arch. gén. de Méd.*, n° 9, 1905.

78, 79, 80, 81, 82, 83. Etudes et conférences réunies dans *Clinique et Laboratoire de l'Hôtel-Dieu, conférences du mercredi.* Masson, éditeur, 1906 :

a) Un cas de cachexie botriocéphalique.
b) Névralgie lombo-abdominale et zona simulant une colique néphrétique.
c) Les cancers du canal thoracique.
d) Pleurésie chyliforme tuberculeuse datant de sept ans.
e) Le syndrome pseudo-appendiculaire de la maladie d'Addison.
f) Un cas de mycose hypodermique généralisée (en collaboration avec M. Lœper).

84. Diagnostic de la tuberculose par la méthode de la mamelle. — *Congrès Int. de la Tub.*, Paris 1906.
85. Recherche du bacille de Koch. par l'hydrohémolyse (en collaboration avec M. A. Bergeron). — *Congrès Int. de la Tub.*, Paris 1906.
86. Contributo alla diagnosi di Tuberculosi polmonare cot meto della inoculazione intramammaria (en collaboration avec le Dr Ronzoni). — *Gazzetta medica italiana*, nº 4, 1906.
87. Contribution à l'anatomie pathologique de la lipomatose symétrique. — *Société anat.*, 1906.
88. Autopsie d'un malade atteint de pleurésie séro fibrineuse aiguë. Cytodiagnostic à lymphocytes. Tuberculose pleurale. — *Société anat.*, 1906.
89. Lésion linguale farcie de levure. — *Société anat.*, 1906.
90. Présence du spirochæte pallida dans le sang des syphilitiques (en collaboration avec M. A. Bergeron). — *Presse méd.*, 10 janvier 1906.
91. Présence du spirochæte pallida dans le placenta syphilitique (en collaboration avec le Dr Brindeau). — *Soc. de Biol.*, 27 janvier 1906.
92. Passage du spirochæte pallida des tissus fœtaux aux tissus maternels dans le placenta syphilitique (en collaboration avec le Dr Brindeau). — *Soc. de Biol.*, 3 février 1906.
93. Fréquence de l'ankylostomiase au Congo français. — *Soc. de méd. tropicale*, mai 1906.
94. Un nouveau cas de trypanosomiase chez le blanc. — *Soc. méd. des Hôp.*, 27 avril 1906.
95. Valeur des exanthèmes dans la fièvre trypanosomiasique (en collaboration avec Tanon). — *Soc. de Biol.*, 21 juin 1906.
96. Rapports histologiques entre la mère et le fœtus (en collaboration avec le Dr Brindeau). — *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, septembre 1906).
97. Diagnostic de la trypanosomiase dans la race blanche. — *Presse méd.*, 17 octobre 1906.

98. Trypanosomiase à forme exanthématique chez le blanc. — *Soc. méd. des Hôp.*, 19 octobre 1906.
99. Diagnostic du bouton d'Orient par la recherche du piroplasme (en collaboration avec M. Nicolaïdis). — *Soc. méd. des Hôp.*, 23 novembre 1906.
100. Un cas de chylurie filarienne. Cytodiagnostic des urines. — *Soc. anat.*, novembre 1906.
101. Un cas d'abcès dysentérique du poumon. — *Soc. de méd. tropicale*, novembre 1906.

EXPOSÉ ANALYTIQUE

PREMIÈRE PARTIE

RECHERCHES SUR LA TUBERCULOSE

Nous n'exposerons dans ce chapitre qu'une partie de nos recherches sur la tuberculose. Nous n'étudierons que les procédés de diagnostic que nous avons proposés — *méthode de la mamelle*; — *tuberculine-réaction indirecte ;* — *hydrohémolyse* — auxquels nous joindrons quelques études sur le cytodiagnostic et quelques expériences sur les rapports entre la *tuberculose et la gestation.*

I. — DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE

La mammite tuberculeuse expérimentale du cobaye
(nos 31 et 59).

Au Congrès international de médecine de 1900, Nocard faisait connaître ses recherches sur la tuberculose mammaire expérimentale. Après avoir contaminé le trayon d'une vache par des cultures pures de bacille de Koch, il constatait l'apparition d'une galactophorite ascendante, bientôt suivie de l'infiltration diffuse de la glande; la glande s'était comportée comme un véritable *milieu de culture vivant*, et Nocard, en pratiquant des colorations répétées du lait, avait aisément pu suivre jour par jour la multiplication des bacilles et étudier la marche de la maladie. Peu de temps après, nous inoculions du pus tuberculeux dans

la mamelle du cobaye en lactation et noue obtenions des résultats sensiblement analogues.

Après l'inoculation de 3 à 4 centimètres cubes de liquide bacillifère, la glande mammaire, d'abord fortement distendue, reste encore tuméfiée pendant quelque temps. Vers le cinquième jour, le volume de la glande a diminué, mais une palpation attentive permet déjà d'y reconnaître l'existence de petits nodules très durs, de la dimension d'un grain de plomb; du quinzième au vingtième jour, tandis que la glande du côté opposé est pleinement entrée en régression, la glande malade s'est au contraire tuméfiée ; elle forme une saillie longue de 5 centimètres et large de 10 à 15 millimètres. A la fin du premier mois, la glande mammaire a repris le volume qu'elle présentait au moment de sa pleine activité. A cette époque, mais rarement d'une manière plus précoce, l'adhérence aux plans superficiels se produit ; cinq à six jours après, un chancre tuberculeux d'une dimension très variable se constitue; au-dessous du chancre le plus souvent croûteux, la mamelle semble injectée de suif : le mamelon est énorme, saillant turgide, la moindre pression en fait jaillir un pus épais et crémeux.

Étude histologique. — Les lésions expérimentales que nous avons obtenus correspondent à plusieurs types :

1er *type*. — La mamelle est transformée en un véritable abcès froid (type obtenu à l'aide de cultures, âgées de dix jours, du bacille de Arloing et Courmont). La glande n'est plus représentée que par une épaisse coque fibreuse riche en vaisseaux et montrant encore, çà et là, quelques petits acini glandulaires, seuls restes de la glande mammaire. De la coque fibreuse partent quelques cloisons qui séparent la masse caséeuse principale en plusieurs masses secondaires : le contenu de ces loges est constitué par un magma épais, formé de leucocytes désintégrés. Dans cette forme de mammite tuberculeuse, au moment où l'abcès froid est constitué, on ne trouve ni cellules géantes ni follicules tuberculeux.

2e *type*. — Lorsqu'on inocule des cultures ou des liquides virulents, l'aspect de la lésion est bien différent.

A. Dans les mamelles inoculées depuis vingt-quatre heures, les modifications glandulaires sont encore peu accentuées : il existe une infiltration leucocytaire dans le tissu interacineux ; les acini sont tassés, les cellules glandulaires sont d'une volume amoindri et, çà et là, on trouve de petits foyers hémorragiques.

B. Au bout de quinze jours, l'aspect est plus typique : les acini sont atrophiés, disposés par petits groupes et revêtus d'un seul rang d'un épithélium cubique très bas, dont le noyau occupe presque toute l'étendue. Ils ne forment plus qu'une faible partie de la glande. Dans l'intervalle des acini, la mamelle est formée d'une trame constituée par



TUBERCULOSE MAMMAIRE

EXPLICATION DE LA PLANCHE I

Fig. 1. — *Coupe du mamelon 23 jours après l'inoculation d'un liquide de pleurésie purulente* (fixat. à l'alcool, coloration à la fuchsine de Ziehl et au bleu de Kuhn); à droite de la figure, muqueuse infiltrée et transformée dépourvue de son épithélium; à gauche, coloré en un rose bleuâtre, amas de pus qui comble la lumière du canal. Ce pus, formé de leucocytes désintégrés dont le noyau seul est coloré, renferme de très nombreux bacilles (Obj. Immersion au 12. Oc. 2).

Fig. 2. — *Préparation du lait au 8e jour après l'inoculation d'un liquide céphalo-rachidien, méningite tuberculeuse* (fixat. par la chaleur, coloration à la fuchsine de Ziehl et au bleu de Kuhn); en haut de la figure et à gauche, en bas et à droite deux groupes de leucocytes désintégrés; mêlés à ceux-ci et placés dans leur intervalle des bacilles sont disposés par petits amas (Obj. Immersion au 12. Oc. 2).

Fig. 3. — *Coupe de la mamelle au voisinage d'un foyer caséeux un mois après l'inoculation du bacille de Arloing et Courmont* (fixation à l'alcool, coloration à la fuchsine de Ziehl et au bleu de Kuhn); on distingue de très nombreuses cellules épithélioïdes dont le noyau est seul bien coloré; au centre de la figure un élément plus volumineux possède deux noyaux. A l'intérieur de ces éléments et dans leur intervalle, on distingue d'innombrables bacilles groupés en amas et très courts (Obj. Immersion au 12. Oc. 2).

Fig. 4. — *Petit tubercule dans le tissu de la mamelle un mois après l'inoculation au pus d'un abcès froid* (fixation à l'alcool, coloration à la fuchsine de Ziehl et au bleu de Kuhn); à droite, matière caséeuse semée de quelques leucocytes très altérés; à gauche, à la limite du tubercule, on voit les noyaux colorés en bleu des cellules épithélioïdes auxquelles se mêlent quelques noyaux de polynucléaires; très nombreux bacilles disséminés à la limite du tubercule (Obj. Immersion au 12. Oc. 2).

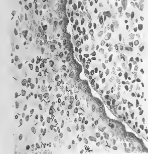


Fig 1



Fig 2.



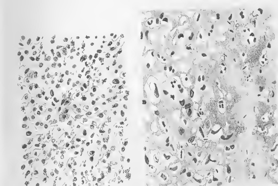


Fig 3

Fig 4

Imp L Lafontaine, Paris.

V Roussel, lith

Masson et Cie, éditeurs

quelques fibrilles et de grosses cellules à protoplasma clair ; dans leur intervalle, on voit d'autres éléments, présentant nettement l'aspect des cellules épithélioïdes ; de points en points, se rencontrent des amas de polynucléaires et de macrophages, mais il n'existe pas de cellules géantes. Çà et là, on peut voir des petits tubercules caséeux.

Au niveau du mamelon, la lumière des conduits galactophores est comblée par un magma formé de leucocytes désintégrés ; leur paroi a perdu son épithélium, et le chorion de la muqueuse persiste seul,

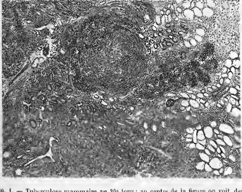


Fig. 1. — Tuberculose mammaire au 30e jour ; au centre de la figure on voit deux lobules infiltrés, à la périphérie desquels on distingue encore quelques acini ; à la droite du lobule supérieur, une série d'acini, non encore confondus entre eux, sont déjà oblitérés par l'infiltration leucocytaire ; dans l'intervalle des deux lobules et aux extrémités de la figure, le tissu interstitiel est largement infiltré, mais son tissu adipeux, visible à droite, reste encore facile à reconnaître ; à gauche du lobule inférieur, un canal galactophore et au-dessus de lui une artère ; à droite sur un niveau plus élevé que cette artère, un gros lymphatique oblitéré.

présentant une tuméfaction extrême de ses cellules fixes, un œdème très abondant et une infiltration leucocytaire diffuse, sans qu'il y ait formation de tubercules.

C. Dans les cas plus avancés, on trouve un plus grand nombre de tubercules caséeux, et les lobules glandulaires ont, pour ainsi dire, disparu ; pourtant, on rencontre encore, au milieu du tissu infiltré, des cellules cubiques disposées les unes à côté des autres et ébauchant, pour ainsi dire, la disposition de l'acinus. Dans certaines coupes, la lésion est plus facile à étudier et présente une disposition pour ainsi

dire schématique : à côté de points où la paroi de l'acinus est très difficile à reconnaître, il en est d'autres où l'on retrouve la disposition en lobules de la glande : chaque lobule est tuberculisé à son centre, tandis qu'à sa périphérie on peut encore distinguer de petits groupes d'acini glandulaires qui subissent un envahissement progressif (fig. 1).

D. Dans un dernier type, les amas caséeux, très nombreux, occupent



Fig. 2. — Évolution caséeuse très marquée de la mamelle. On reconnaît facilement cinq gros tubercules dont le centre caséeux est en voie d'élimination ; ces tubercules arrivent presque au contact et leur périphérie est riche en cellules. La partie inférieure gauche de la figure montre une infiltration diffuse au-dessus de laquelle on distingue un canal béant, à paroi infiltrée, mais non caséeuse ; en haut et à droite, tubercules plus jeunes.

la place du centre de chacun des lobules (fig. 2) ; ces petits tubercules ne renferment pas de cellules géantes; ils sont entourés d'un tissu fibreux très largement infiltré de leucocytes et sillonné de lymphatiques, gorgés d'éléments désintégrés.

Étude bactériologique. — Quelle que soit l'origine de la mammite

tuberculeuse, la lésion est toujours d'une extrême richesse en bacilles.

Inoculation par le bacille de Arloing et Courmont. — La paroi fibreuse de l'abcès froid, et les débris glandulaires sont semés de bacilles isolés ou groupés en petits amas. Le pus est farci de bacilles au point de donner l'impression d'une culture pure. Certains leucocytes renferment huit à dix bacilles enchevétrés, les lympathiques sont injectés de bacilles.

Inoculation de pus tuberculeux. — La mamelle, au niveau des amas caséeux, dans le tissu conjonctif infiltré, dans les débris d'acini glandulaires, est farcie de bacilles : ils s'y rencontrent aussi bien dans les tubercules que dans le tissu infiltré de la mamelle; çà et là, ils se montrent dans l'épithélium des acini en régression, formant des figures analogues à celles que l'on rencontre dans la mammite tuberculeuse de la vache; les canaux galactophores, souvent comblés de leucocytes, renferment un nombre considérable de bacilles libres ou inclus dans les éléments cellulaires.

Examen du lait, recherche des bacilles. — La sécrétion lactée, abondante peu de temps encore aprés l'inoculation, est d'abord légéremen sanguinolente. Le lait redevient d'un blanc bleuâtre au deuxième jour, mais sa quantité diminue peu à peu; au quatrième jour, on obtient, en général, à peine une gouttelette d'un liquide jaunâtre et transparent; du sixième au vingtième jour, la sécrétion conserve le même caractère. A partir de cette époque, le mamelon ne laisse plus échapper qu'une matière caséeuse jaune et épaisse.

L'*étude histologique du lait permet de suivre de plus près cette évolution* : après une première phase, très courte, où l'on retrouve dans le lait que les éléments que l'on vient d'injecter, la glande réagit pour son propre compte. Dès le lendemain d'une inoculation de pus, alors qu'aucun bacille ne se montre encore dans le lait, celui-ci contient en grande abondance de volumineux macrophages et des leucocytes polynucléaires. L'équilibre est à peu prés constant jusqu'au quatriéme jour : on trouve environ un macrophage pour quatre polynucléaires; mais, à partir du quatriéme jour, le nombre des macrophages diminue peu à peu : vers le dixième jour, ils sont d'une extrême rareté. Les polynucléaires, qui, pendant les premiers jours, n'étaient nullement altérés, perdent, vers le dixième jour, leurs contours réguliers et leur protoplasma entre en dégénérescence; à partir du quinzième jour, on ne rencontre plus que des leucocytes désintégrés. Quant à la sécrétion lactée proprement dite, elle semble se tarir vers le cinquième jour.

Mais c'est la *recherche du bacille* dans le lait qui doit surtout retenir l'attention : dés le deuxième ou le troisième jour, on doit pratiquer cette recherche méthodiquement. *Au cinquième jour, au plus tôt, au quinzième jour au plus tard, un examen attentif décèle l'existence*

des bacilles : d'abord peu nombreux, ils se montrent parfois englobés dans les macrophages; plus souvent, ils sont isolés ou réunis par groupes de deux ou trois dans l'intervalle des leucocytes. Cet examen au début peut être long, il doit être fait très patiemment et très minutieusement, mais il n'est pas plus délicat que la recherche des bacilles dans les crachats. Quelques jours plus tard, d'ailleurs, les bacilles deviennent nombreux et leur recherche est aisée : ils se montrent, par paquets de trois ou quatre, dans l'intervalle des éléments.

Diagnostic de la tuberculose par la méthode de la mamelle (nos 44, 57, 59, 73 et 84).

L'inoculation des produits suspects constitue la plus sûre des méthodes de diagnostic : les lésions de la tuberculose expérimentale sont trop caractéristiques pour qu'on en méconnaisse la nature; la tuberculose spontanée du cobaye est trop rare pour exposer aux erreurs. Mais l'emploi des procédés classiques impose de longs débats : que l'animal ait été inoculé dans le péritoine, ou sous la peau, il ne doit pas être sacrifié avant la huitième semaine. Aussi, y aurait-il grand avantage à user d'une méthode d'inoculation qui, tout en fournissant des résultats très précoces, permettrait, plus tard, de vérifier le diagnostic par la constatation des lésions classiques de la tuberculose généralisée. — L'inoculation dans la mamelle de la cobaye en lactation nous a semblé répondre à ces desiderata : car la recherche quotidienne des bacilles, dans le lait, permet de suivre, par une sorte de biopsie, l'évolution de l'inoculation et décèle la tuberculose mammaire, dès qu'elle commence à se développer. On voit, d'ailleurs, quelques jours plus tard, la glande devenir volumineuse et les ganglions inguinaux se tuméfier : la mamelle est, dès lors, le siège de lésions très étendues; trois semaines après, elle s'ulcère et la tuberculose se généralise.

Technique de l'inoculation. — L'inoculation doit être faite dans la glande d'une femelle en pleine lactation, moins de vingt-cinq jours après qu'elle ait mis bas. A cette période la mamelle est très volumineuse; longue de 3 à 4 centimètres, large de 2 centimètres, épaisse de 2 millimètres et demi, elle forme une saillie, qui se trouve située à la partie inférieure de l'abdomen, sur une ligne oblique s'étendant du mamelon à la vulve. Au moment de pratiquer l'inoculation, un aide saisit l'animal et le couche horizontalement sur le dos ; d'une main, il applique et immobilise sa tête, de l'autre, il écarte ses fémurs, de manière à présenter la région mammaire à l'opérateur. Celui-ci saisit la glande entre les doigts de la main gauche, et la soulève au-dessus du plan musculaire. Puis, il pique l'aréole du mamelon,

MÉTHODE DE LA MAMELLE

ÉTUDE DES MÉNINGITES

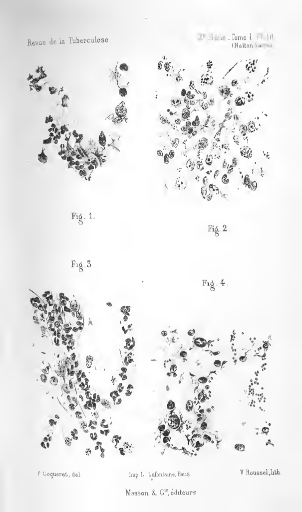
EXPLICATION DE LA PLANCHE II

Fig. 1. — Préparation de lait 8 jours après l'inoculation de 2 centimètres cubes du liquide cérébro-spinal de méningite tuberculeuse. Au centre de la figure et à gauche, un petit amas de bacilles. (Obj. Immersion au 12e. Oc. 2).

Fig. 2. — Préparation de lait 13 jours après l'inoculation de 2 centimètres cubes de liquide cérébro-spinal de la même méningite tuberculeuse. Au centre de la figure trois amas de bacilles, ces bacilles sont très nombreux dans la préparation. (Obj. Immersion au 15e. Oc. 6).

Fig. 3. — Préparation de lait 18 jours après l'inoculation de 2 centimètres cubes de liquide cérébro-spinal de la même méningite tuberculeuse. Innombrables bacilles.

Fig. 4. — Préparation de lait 8 jours après l'inoculation de 2 centimètres cubes d'un liquide de méningite cérébro-spinale à son déclin. Très nombreux méningocoques de Weichselbaum à droite de la figure.



P. Coqueret, del. Imp. L. Lafontaine, Paris V. Roussel, lith.

Masson & Cie, éditeurs

au niveau et en dedans de celui-ci, avec une aiguille d'acier stérilisée, qu'il fait pénétrer doucement suivant l'axe de l'organe. Il ajuste alors, sur l'aiguille, une seringue stérilisée remplie du liquide suspect, et il pousse lentement le piston; à mesure que la glande se distend, on retire l'aiguille; le liquide s'infiltre ainsi dans toute l'étendue du parenchyme, et vient parfois sourdre au niveau du mamelon. La sécrétion lactée ne se tarit pas aussitôt après l'inoculation, mais elle devient légèrement sanguinolente; au deuxième jour, le lait reprend une teinte d'un blanc bleuâtre, mais il n'est plus sécrété qu'en petite quantité. A partir du quatrième jour, on n'obtient plus qu'avec peine, par une pression énergique, quelques gouttes d'un liquide jaunâtre et transparent; vers le vingtième jour, ce liquide prend l'apparence d'une matière caséeuse, jaune et épaisse. C'est du cinquième au dixième jour que les bacilles commencent à se montrer dans le lait, c'est à partir de ce moment qu'on doit les y rechercher : lorsqu'on veut faire l'examen du lait, on place l'animal sur le dos et on saisit entre les doigts de la main gauche la glande mammaire que l'on exprime fortement : une gouttelette de liquide apparaît au mamelon; recueillie sur une lame de verre, elle est étalée en un mince frottis. Les préparations sont fixées par l'alcool-éther, colorées par la fuchsine de Ziehl, et enfin différenciées par l'acide nitrique au tiers; le fond se teinte au bleu de Kühn. Au cinquième jour, on voit déjà parfois quelques bacilles englobés par des macrophages, ou isolés dans l'intervalle des leucocytes, mais quelques jours plus tard, les bacilles se sont multipliés et leur recherche est plus aisée.

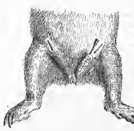


Fig. 3. — Inoculation dans la mamelle du cobaye.

L'inoculation dans la mamelle ne comporte aucune cause d'erreur : la glande du cobaye ne renferme à l'état normal aucun bacille acido-résistant et elle ne paraît pas fournir un milieu bien favorable au développement de ceux que l'on pourrait y introduire par l'inoculation.

Indications et résultats. — Les liquides purulents, le liquide céphalo-rachidien, les urines, peuvent être inoculés directement dans la glande; les crachats et les liquides séro-fibrineux doivent être, avant leur inoculation, modifiés par des techniques spéciales.

Pleurésies purulentes. — Nous avons inoculé le pus d'un grand nombre de pleurésies bacillaires ; la tuberculose mammaire s'est toujours bien développée, même lorsque la pleurésie était de date fort ancienne : les bacilles ont apparu dans le lait de neuf à douze jours après l'inoculation.

Abcès froids. — Nous avons examiné deux abcès froids costaux, deux abcès froids du maxillaire supérieur, deux abcès ganglionnaires cervicaux, une gomme préclaviculaire. A la suite de l'inoculation d'un centimètre cube de pus, les bacilles se sont montrés, dans le lait, du neuvième au dixième jour ; une seule fois, ils se sont fait attendre jusqu'au quinzième jour.

Tuberculoses articulaires. — La tuberculose articulaire nous a fourni des liquides si virulents que nous avons obtenu des résultats positifs avec dix gouttes de pus ; les bacilles ont été décelés du huitième au dixième jour. Deux épanchements articulaires qui, d'après les seules données de la clinique, auraient pu être attribués à des arthrites tuberculeuses, furent, grâce à l'inoculation intra-mammaire, rapportées à des hydarthroses banales ; ce diagnostic fut confirmé, deux mois plus tard, par les résultats des inoculations intra-péritonéales.

Tuberculose rénale. — Les résultats ne sont pas moins nets dans la tuberculose rénale. Dans un cas de tuberculose rénale unilatérale, trois échantillons d'urines furent examinés : 3 centimètres cubes d'urine avaient été recueillis par cathétérisme dans l'uretère gauche, 3 dans l'uretère droit, 6 dans la vessie. Ces échantillons furent centrifugés, et le culot fut inoculé, après avoir été dilué dans un centimètre cube de sérum artificiel ; les urines de la vessie fournirent une inoculation positive en cinq jours, celles du rein droit donnèrent des bacilles dans le lait en six jours, celles du rein gauche ne provoquèrent pas de réaction mammaire.

Inoculation des liquides fibrineux. — La faible quantité de liquide que peut recevoir la mamelle est un obstacle considérable à l'emploi du procédé pour l'examen du sang et des liquides séro-fibrineux ; toutefois, lorsque le sang a été préalablement soumis à l'hydrohémolyse, il peut être facilement inoculé dans la mamelle : cette technique, que nous avons plusieurs fois employée pour examiner le sang de lapins tuberculisés, nous a toujours donné de très bons résultats.

Diagnostic de la tuberculose pulmonaire par l'inoculation intra-mammaire (n° 86).

Dans un travail fait en collaboration avec le Dr Ronzoni, nous avons étudié l'inoculation des crachats dans la mamelle du cobaye. Pour éviter les suppurations de la mamelle, et les phlegmons gazeux de la paroi,

nous avons toujours soumis les crachats à l'action de la chaleur avant de les inoculer. Le crachat, dissocié dans deux ou 3 centimètres cubes de sérum artificiel stérilisé, est placé dans une boite de Pétri flambée que l'on met pendant une heure à l'étuve à 54 degrés; on expose, de nouveau, le lendemain, les crachats à l'action de la chaleur pendant vingt minutes. Grâce à cette chauffe discontinue, le bacille est resté virulent et les autres microbes sont devenus inoffensifs, on peut donc facilement injecter 1 centimètre cube de crachat dans la mamelle du cobaye. — Nos inoculations, répétées dans douze cas, ont toujours été positives; les bacilles sont apparus dans le lait, une fois au sixième jour, une fois au septième, 3 fois au huitième, 3 fois au dixième, une fois au onzième, une fois au douzième, 2 fois au quatorzième. — L'autopsie de l'animal a constamment confirmé les résultats de l'examen du lait. Nous pensons donc qu'il y a intérêt à employer l'inoculation mammaire chaque fois que l'on hésite à poser le diagnostic de la tuberculose pulmonaire, soit parce qu'on ne peut découvrir de bacilles dans les crachats, soit parce qu'il y a quelque doute sur la nature des bacilles acido-résistants qu'ils renferment.

Diagnostic des méningites par inoculation intra-mammaire (n° 62).

L'apparition précoce des bacilles tuberculeux dans le lait, la faible quantité de liquide qu'il suffit d'inoculer pour obtenir un résultat précis, telles sont les conditions qui indiquent l'emploi de l'inoculation intra-mammaire pour le diagnostic de la tuberculose méningée : le tableau suivant résume cinq des cas que nous avons étudiés.

INOCULATION positive dans le lait.	MALADIE	RECHERCHE directe des bacilles dans le liquide céphalo-rach.	QUANTITÉ injectée
Au bout de 5 jours .	Méningite de l'adulte avec granulie.	Positive. .	. VIII gouttes.
Au bout de 8 jours .	Méningite de l'enfant inoculée au 18e jour.	Id.	2 c. c. dans chaque mamelle (1).
Au bout de 8 jours .	Méningite de l'adulte.	Négative.	Id.
Id. (2e animal) .	Id.	Id.	Id.
Au bout de 8 jours .	Id.	Id.	Id.
Au bout de 15 jours.	Id.	Id.	2 c. c. dans une mamelle, inoculation du liquide décanté après centrifugation.

(1) Dans les cas où les deux mamelles ont été inoculées, la tuberculose mammaire s'est toujours développée des deux côtés, et les bacilles se sont montrés en même temps dans le lait des deux glandes.

Nous avons eu l'occasion d'employer le même procédé pour le diagnostic de la méningite cérébrospinale à méningocoques.

Le résultat des ponctions, dans ce cas, avait été le suivant : *Première ponction* : polynucléaires; le liquide ensemencé n'est pas fertile. *Deuxième ponction* : polynucléaires et grands mononucléaires; quelques rares méningocoques. *Troisième ponction* : lymphocytes. Si le malade se fût présenté, alors seulement, à l'hôpital, on eût pu supposer qu'il était atteint d'une méningite tuberculeuse, et la guérison de sa maladie aurait pu compter à l'actif de la bacillose méningée. Le liquide inoculé à deux cobayes ne donna pas de tuberculose mammaire et fournit une *mammite à méningocoques* (Pl. I, fig. 4).

Dès le troisième jour qui suivit l'inoculation, la mamelle était rouge et tuméfiée, le mamelon laissait sourdre un pus épais d'un jaune verdâtre; l'examen n'y montrait pas de bacille, mais, épars dans les préparations, les uns libres, les autres englobés dans les leucocytes, de très nombreux méningocoques d'aspect et de réaction caractéristiques; les ganglions inguinaux étaient volumineux. Cette mammite évolua comme un abcès de la mamelle, fournissant sans cesse par le mamelon un pus épais et riche en méningocoques; le vingtième jour, la mamelle s'ulcérait en dehors du mamelon et donnait un pus très cohérent qui contenait des colonies pures de méningocoques. Deux souris, inoculées dans la plèvre avec une émulsion de ce pus, ne moururent pas, mais présentèrent des symptômes graves.

La mamelle du cobaye fournit donc, dans les cas de méningite, un excellent milieu de culture pour le bacille de Koch qui provoque rapidement, le plus souvent en un délai de huit jours, une mammite tuberculeuse; le bacille, à la suite de l'inoculation d'une faible dose de liquide céphalo-rachidien, se montre d'une façon précoce dans le lait où sa présence est facile à déceler. L'inoculation de 4 centimètres cubes de liquide, répartis à la dose de 2 centimètres cubes dans chaque mamelle, s'est toujours montrée positive. L'absence de mammite tuberculeuse devra faire révoquer en doute le diagnostic de méningite; son apparition permettra de l'affirmer. Le méningocoque de Weichselbaum peut également provoquer une mammite, dont l'évolution est toute différente : la présence des microbes dans le lait permet d'en reconnaître facilement la nature.

Tuberculine-réaction indirecte
(n[os] 58 et 60).

Le principe de ce travail est tiré de la constatation d'une réaction thermique chez les cobayes soumis à l'action de la tuberculine peu de temps

après l'inoculation d'un liquide suspect. Nos recherches peuvent se diviser en deux groupes :

I. — Dans le sac fibreux de la mamelle chez une femelle de cobaye pleine, nous injectons 15 à 20 centimètres cubes d'un liquide de pleurésie ou d'ascite ; l'injection est faite avant que le coagulum fibrineux ne se soit formé. Dans un délai de quatre à six jours, alors que la mamelle est encore souvent tuméfiée, mais lorsque la température est retombée à la normale, nous inoculons sous la peau de l'animal 1 c.c. 1/2 d'une solution de tuberculine brute, diluée au millième en sérum artificiel. La température rectale de l'animal est, alors, méthodiquement prise toutes les quatre heures, pendant vingt-quatre heures. On a soin de se servir d'un thermomètre très sensible, qui doit toujours être porté à la même profondeur.

La réaction thermique commence à la troisième heure, en général. Sa durée a été dans nos expériences, une fois de vingt-quatre heures, trois fois de plus de vingt-quatre heures, cinq fois de quarante-huit heures ou plus. Le maximum thermique a été atteint, quatre fois avant la huitième heure, cinq fois après la dixième heure, deux fois après la vingtième heure. Les réactions ont varié entre 2 degrés et 3°4 dans cinq cas ; elles ont été intermédiaires entre 1°2 et 1°6 dans quatre cas ; égales enfin à 1°2 dans un cas. Deux inoculations n'ont donné aucune réaction : il s'agissait, dans l'une d'une pleurésie à pneumocoque, dans l'autre d'une ascite cirrhotique.

Dans les six autres observations, le séro-diagnostic et l'inoculation avaient établi que le liquide était de nature tuberculeuse.

De ce premier groupe de faits, nous pouvons donc conclure que lorsque la réaction a atteint 2 degrés ou lorsqu'elle a duré plus de vingt-quatre heures, le thermo-diagnostic peut être considéré comme positif. Inversement la température peut *passagèrement* s'élever de 8/10 de degré, sans que le liquide puisse être considéré comme de nature tuberculeuse.

II. — Dans un deuxième groupe de recherches, nous avons étudié le sérum d'un tuberculeux fébricitant, le pus d'un abcès froid, une pleurésie séro-fibrineuse à lymphocytes, une pleurésie purulente tuberculeuse. Dans cette série, nous avons toujours procédé de la façon suivante : nous choisissons trois cobayes normaux et de même poids : le premier reçoit une injection de 10 centimètres cubes du liquide suspect, le deuxième 2 centimètres cubes de tuberculine diluée, le troisième simultanément 10 centimètres cubes de liquide suspect et 2 centimètres cubes de solution diluée de tuberculine.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

1° Inoculation de sérum : réaction nulle;

2° Inoculation du pus d'abcès froid : réaction très nette atteignant 2 degrés, vers la dixième heure;

3° Pleurésie purulente tuberculeuse : réaction douteuse.

Les résultats que nous avons obtenus par *inoculation simultanée* de liquide suspect et de tuberculine n'ont donc pas toujours été très nets; nous ne croyons pourtant pas que nos recherches suffisent pour infirmer la méthode et nous pensons que de nouvelles études entreprises suivant les règles données par M. Marmorek, — inoculation intra-cérébrale et délai de trente minutes entre les deux inoculations — pourront modifier sensiblement les résultats.

On peut donc employer le *thermo-diagnostic* en inoculant la tuberculine quatre jours après avoir injecté 10 centimètres cubes du liquide suspect dans chacun des sacs mammaires d'une cobaye pleine de sept semaines; on peut aussi faire simultanément les deux injections suivant le procédé de M. Marmorek ou le nôtre. On obtient ainsi de très intéressantes indications sur la nature d'un liquide, avant même que l'inoculation n'ait donné ses résultats. Mais ce procédé est d'un usage très délicat en raison des difficultés qui résultent de l'instabilité de la température des cobayes, de l'emploi indispensable des témoins et de la manipulation même des animaux.

Recherche du bacille de Koch par l'hydro-hémolyse
(n[os] 68, 69 et 85).

Nous avons, avec la collaboration du D[r] A. Bergeron, préconisé l'emploi de l'hydro-hémolyse pour la recherche du bacille de Koch dans le sang.

Notre méthode est basée sur ce fait, que l'adjonction d'une forte quantité d'eau distillée à du sang frais en empêche la coagulation et amène la destruction des hématies, tout en laissant intacts la plupart des leucocytes, ainsi que les bacilles, s'il s'en trouve dans le sang examiné. Pour mettre ces bacilles en évidence, on centrifuge le mélange d'eau et de sang, on aspire le culot à l'aide d'une pipette, on l'étale, et on le colore, si l'on veut procéder à un examen direct; si l'on veut faire des cultures, on le répartit sur un milieu nutritif approprié. La technique à suivre, dans la pratique est la suivante :

On verse dans des fioles de verre, à fond plat et à long col, d'une contenance de 250 centimètres cubes environ, 100 grammes d'eau récemment distillée, si la recherche doit porter sur le sang humain, et, seulement 60 grammes, si l'on veut expérimenter sur l'animal. Ces fioles,

bouchées à l'ouate, ont été stérilisées à l'autoclave. Le sang à examiner est aseptiquement prélevé, chez l'homme par ponction intra-veineuse, sur l'animal par ponction intra-cardiaque, au moyen d'une seringue de Roux de 10 centimètres cubes. *Immédiatement* après, et avant tout début de coagulation, le contenu total de la seringue est *rapidement* réparti, de façon égale, entre deux fioles qui reçoivent donc, chacune, 5 centimètres cubes de sang. Après avoir rebouché les fioles, et flambé leur col, on agite fortement, pendant trois ou quatre minutes, le mélange d'eau et de sang. On obtient ainsi un liquide légèrement mousseux, translucide, de la couleur du sirop de groseille, complètement dépourvu de toute trace de coagulum fibrineux.

Le sang dissout est, alors, réparti dans des tubes à centrifuger stérilisés. On obture les tubes avec un bouchon de papier stérilisé, et on emploie une centrifugation énergique, pendant quinze minutes.

Cette opération donne, au fond de chaque tube, un petit culot d'un blanc grisâtre, tout à fait analogue d'aspect à celui que fournit la centrifugation de certains liquides céphalo-rachidiens dans la méningite tuberculeuse. La marche à suivre diffère, ensuite, selon que l'on veut examiner les microbes directement sur lames, ce qui est le cas habituel, ou selon que l'on désire les cultiver.

I. *Examen direct.* — Dans ce premier cas, on décante soigneusement chaque tube ; on aspire à la pipette, et on dissocie avec une tige de platine ou de verre chacun des culots. Puis, on les étale sur des lames propres. Il suffit, d'habitude, de six ou huit lames pour répartir tout le produit de 10 centimètres cubes de sang. Ces étalements, séchés à l'étuve, fixés par l'alcool-éther ou par la chaleur, sont alors traités par la méthode de Ziehl. La décoloration peut être poussée très loin, car l'hydro-hémolyse ne modifie nullement le pouvoir acido-résistant des bacilles de Koch. Lorsque le sang examiné contient réellement des bacilles, ceux-ci, vus à l'aide de l'objectif à immersion, apparaissent bien colorés et de forme typique : ils tranchent vivement, en rouge, sur le fond de la préparation, parsemé de petites masses arrondies, à peine teintées en un rose très pâle. Ces masses ne sont autres que les leucocytes, que ferait plus nettement distinguer un colorant approprié.

II. *Examen par culture.* — Pour ensemencer les culots de centrifugation, produits par l'hydro-hémolyse, on commence par stériliser une pipette à boule de grande capacité. On débouche, alors, et on flambe l'extrémité supérieure d'un des tubes à centrifuger ; on introduit, ensuite, l'effilure ouverte et stérilisée de la pipette jusqu'au voisinage du fond du tube, *que l'on rebouche*. La totalité du liquide est aspirée dans la boule ; on retire, alors cette première pipette. On n'a plus qu'à déboucher le tube et à enlever rapidement le culot, à l'aide d'une seconde pipette plus

petite. Le contenu de celle-ci est immédiatement étalé sur le milieu nutritif choisi. On répète les mêmes opérations sur les autres tubes à centrifuger, de telle sorte que le produit de 10 centimètres cubes de sang est finalement réparti sur deux ou quatre tubes de culture. Cette petite manœuvre met à l'abri des contaminations qui pourraient, parfois, suivre la décantation pure et simple, à l'air libre, d'une grande quantité de liquide contenu dans un tube à large ouverture.

La technique, si simple en somme, que nous venons d'exposer, doit, sous peine d'échec, être très exactement suivie. La plus petite modification dans les quantités relatives d'eau et de sang peut provoquer la coagulation totale ou partielle du mélange : il faut donc toujours employer 12 parties d'eau pour 1 de sang, lorsqu'on expérimente sur l'animal, 20 parties d'eau pour 1 de sang, lorsque l'examen doit porter sur le sang humain, qui paraît plus coagulable. On évitera l'adjonction, en quantité même minime, à l'eau distillée d'un sel quelconque. On aura soin d'empêcher qu'aucune particule étrangère ne vienne à tomber dans le liquide : cette particule deviendrait, en effet, au cours de la centrifugation, un centre d'attraction pour les éléments figurés qu'il serait ensuite très difficile de dissocier.

En résumé, ce procédé très simple a l'avantage de s'effectuer sous le couvert d'une asepsie absolue. Il présente le grand avantage de mettre en œuvre une quantité de sang considérable. Il n'altère pas la vitalité du bacille de Koch, qui reste cultivable.

Recherches sur la présence du bacille de Koch dans le sang (n° 69).

Existe-t-il chez l'homme, peut-on provoquer expérimentalement sur l'animal des septicémies tuberculeuses? Après nous être assuré que l'hydro-hémolyse n'exerçait aucune action fâcheuse sur le bacille de Koch, nous nous sommes adressé à notre procédé, l'hydro-hémolyse, pour apporter quelque lumière dans cette question.

Nous avons donc cherché à déterminer le temps pendant lequel des bacilles tuberculeux, introduits dans le torrent circulatoire de lapins, pouvaient être retrouvés dans le sang. Nous avons, comme on le verra, contrôlé, maintes fois, les résultats fournis par l'hydro-hémolyse au moyen des inoculations aux animaux. Ces inoculations ont été faites par plusieurs procédés différents : tantôt les cobayes réactifs ont reçu, dans le péritoine, une forte dose de sang complet ; tantôt, au contraire, on leur a injecté les culots de centrifugation, produits par l'hydro-hémolyse, soit dans le péritoine, soit sous la peau, soit enfin dans la mamelle en état de lactation. Quel que fût le mode d'inoculation, l'intégrité ou

au contraire la tuberculisation des cobayes réactifs devait prouver l'absence ou la préeence réelle des bacilles dans le sang injecté.

De ces expériences, il ressort que :

Le 1er jour,	on a eu	4	résultats positifs,	0	négatif,	sur	4	examens.
2e	—	2	—	1	—		3	—
3e	—	2	—	0	—		2	—
4e	—	4	—	0	—		4	—
5e	—	2	—	0	—		2	—
6e	—	0	—	1	—		1	—
7e	—	1	—	1	—		2	—
8e	—	0	—	2	—		2	—
9e	—	1	—	1	—		2	—
16e	—	0	—	1	—		1	—

Il est donc certain que les bacilles tuberculeux *ne séjournent pas longtemps dans la circulation*, tout au moins d'une manière constante : il ne font, au bout de quelques jours, qu'y passer par petites décharges minimes et éphémères.

Recherches sur le cyto-diagnostic dee pleurésiee
(nos 64, 67 et 75).

Pleurésie rhumatismale. — A côté de la formule cytologique ordinaire de la pleurésie rhumatismale, nous avons pu établir qu'il y a place pour deux autres formules : l'une, qui peut persister pendant toute la durée de la pleurésie et qui est caractérisée par l'union des placards, des hématies et des lymphocytes; l'autre, qui peut marquer le début de la pleurésie et qui est spécifiée par la coexistence des lymphocytes, des globules rouges et de quelques rares polynucléaires; cette deuxième formule ne tarde pas, d'ailleurs, après quelques joure, à prendre le type de la première, sur laquelle elle se calque. Malgré l'abondance des lymphocytes, les inoculations, le séro-diagnostic, la clinique démontrent qu'il ne s'agit pas, dans ces cas, d'un processus tuberculeux. Aussi lorsque, au cours d'un rhumatisme à forme franche ou à forme atténuée, on voit survenir une pleurésie dont la formule cytologique est conforme à celle que nous avons trouvée, on n'est pas en droit de poser le diagnostic de rhumatisme tuberculeux, à moins que la clinique, le séro-diagnostic et l'inoculation n'aient pu démontrer la nature bacillaire de la maladie.

Pleurésies cancéreuses. — Le cytodiagnostic des pleurésies cancéreusee peut présenter de sérieuses difficultés, soit en raison de la richesse en hématies du liquide, soit à cause de la morphologie même des éléments qu'il renferme. Lorsque le liquide pleurétique est trop

riche en bématies, nous en provoquons la dissolution par l'adjonction de trois parties d'eau distillée, légèrement formolée, à une partie du liquide pleural; la centrifugation se fait, alors, très facilement. Le seul inconvénient du procédé est de tuméfier un peu les cellules néoplasiques.

Toute pleurésie cancéreuse, soit primitive, soit secondaire, peut présenter trois groupes d'éléments : *a*) des bourgeons cellulaires; *b*) des cellules néoplasiques isolées; *c*) des éléments du sang.

a) Les bourgeons néoplasiques sont de dimensions très variables et sont quelquefois même visibles à l'œil nu; ils constituent des masses limitées, par des contours, polycycliques, et arrondis; ces bourgeons muriformes sont formés d'un protoplasma réfringent, de consistance inégale, semé de vacuoles de dimensions souvent très fortes. Les noyaux sont distribués irrégulièrement, ils sont arrondis, ovalaires ou irréguliers; leur richesse en chromatine est variable; dans un même bourgeon, à côté de noyaux très colorés, on en trouve d'autres pâles ou altérés. Les contours des cellules, qui constituent l'ensemble du placard, ne sont jamais nets; enfin, le bourgeon possède une épaisseur réelle et ses noyaux sont disposés sur plusieurs plans. Ces caractères différencient le bourgeon cancéreux, si petit soit-il, du placard endothélial, distinction importante, car on rencontre parfois dans la pleurésie cancéreuse quelques rares placards endothéliaux.

b) Il est facile de reconnaître la cellule néoplasique isolée, à sa morphologie et à ses réactions tinctoriales, lorsqu'elle se trouve coexister avec des bourgeons cancéreux; mais, dans le cas contraire, nous en faisons le diagnostic en nous fondant sur les caractères suivants : dimension très variable des cellules allant du simple au quadruple; dimensions considérables des cellules dans tous les cas; forme variable de l'élément, le plus souvent, pourtant, arrondie en ovoïde; contours nets; protoplasme épais et réfringent, souvent semé de grains à affinités basophiles, restes de noyaux désintégrés et présentant de fines vacuoles ou de grosses cavités claires; noyaux souvent multiples, riches en chromatine, mais parfois aussi presque incolores, de forme bourgeonnante ou arrondie, souvent placés à l'un des pôles d'une cellule ovoïde. Ces cellules sont les éléments les plus constants dans les pleurésies néoplasiques, leur nombre est *souvent énorme*; une partie d'entre elles peut être en voie de désintégration. Nous croyons à leur nature cancéreuse, en nous appuyant sur leur analogie avec les bourgeons néoplasiques qui flottent dans le liquide. Nous basons aussi notre opinion sur une série de coupes histologiques portant sur des parois pleurales cancérisées.

c) Nous n'insisterons pas sur la présence des hématies; notons seulement que sur huit pleurésies cancéreuses nous n'avons rencontré qu'une seule fois un sérum hémolytique; dans un cas, nous avons noté de

très rares globules rouges nucléés; dans un autre cas, nous avons trouvé de très rares lymphocytes; dans un troisième cas, nous avons trouvé des polynucléaires qui ont fait leur apparition, très tardivement, après quinze ponctions. Ajoutons enfin, fait qui prend toute son importance après les recherches de M. Widal, que pas une seule fois nous n'avons rencontré de polynucléaires éosinophiles.

En résumé, la présence de bourgeons cellulaires polymorphes, si petits soient-ils; la présence de cellules réfringentes vacuolaires, irrégulières, à noyaux multiples et d'aspect variable; la rareté ou l'absence des placards endothéliaux, des polynucléaires, et des lymphocytes; l'absence des éosinophiles : tels sont les caractères qui permettent de reconnaître la pleurésie cancéreuse, primitive ou secondaire, hémorragique ou séro-fibrineuse.

Diagnostic de la tuberculose par les nouveaux procédés de laboratoire (n° 75).

Dans un court volume, nous avons résumé l'ensemble des travaux récemment publiés sur ce sujet. Nous avons exposé tour à tour les différentes méthodes : sérodiagnostic d'Arloing et Courmont, cytodiagnostic, bactérioscopie directe et indirecte du sang et des liquides sérofibrineux, procédés de culture et d'inoculation. Nous nous sommes efforcés de décrire ces nouvelles techniques d'une façon précise. Nous nous sommes appuyés sur les travaux que nous avons poursuivis pendant cinq ans, dans le laboratoire de la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu sous la direction de M. le Professeur Dieulafoy, pour indiquer dans quels cas chacune des méthodes doit être employée et quels sont les résultats qu'on en peut attendre.

II. — TUBERCULOSE ET GESTATION

(n° 54).

Les rapports réciproques de la tuberculose et de la gestation peuvent être envisagés à un double point de vue. L'influence de la grossesse sur l'évolution de la tuberculose constitue une première et importante question; mais, à côté de ce problème, peut s'en poser un autre que nous avons, seul, étudié dans ce travail : *la tuberculose exerce-t-elle une action réelle sur la gestation; peut-elle en entraver le cours; peut-elle même empêcher la fécondation?*

Nous avons divisé notre étude en deux parties : dans une première série d'expériences nous avons inoculé un animal au cours d'une gestation régulière, nous avons cherché quelle conséquence avait, pour les petits, la pénétration du bacille de Koch dans l'organisme maternel; dans une deuxième série d'études, nous avons examiné si la grossesse pouvait se produire et de quelle manière elle se comportait, lorsque l'animal avait été préalablement inoculé. Nos premières recherches établissent le mode d'action de la tuberculose sur la grossesse; les dernières montrent l'influence de la tuberculose sur la conception.

A. — Si nous choisissons une femelle de cobaye, dont la gestation est en pleine évolution régulière, si nous faisons pénétrer dans l'orgaaisme maternel soit des bacilles de Koch, soit les substances toxiques qu'ils élaborent, quel effet obtiendrons-nous, déterminerons-nous la mort du fœtus, provoquerons-nous l'avortement?

Nos inoculations sont faites sous la peau, à l'aide d'une culture récente et virulente, obtenue sur milieux solides. Les résultats diffèrent suivant la période de la gestation où le bacille de Koch pénètre dans l'organisme maternel. Si l'inoculation est faite *avant la troisième semaine*, la mort des petits survient dans un délai de dix à quinze jours; l'avortement ne se produit pas, mais à la fin du deuxième mois, lorsque l'on pratique l'autopsie du cobaye, on trouve fixés dans les cornes utérines des œufs encore intacts dont les fœtus sont momifiés. Les bacilles pénètrent-ils dans l'organisme maternel *de la cinquième à la septième semaine* : dans un délai d'une quinzaine de jours, on constate une mise bas prématurée; faite à la fin de la septième semaine, l'inoculation provoque la naissance des petits ou reste sans effet. Ainsi se trouve confirmée une régle générale : *une intoxication qui, au début de la grossesse, amène l'arrêt de développement ou la mort du fœtus, ne provoque la fin de la gestation que d'importantes réactions cellulaires dans l'organisme fœtal.*

Dans cette série de recherches, l'avortement n'avait jamais succédé immédiatement à l'inoculation bacillaire. Le délai le plus court, aprés l'inoculation d'une culture bacillaire, avait été de cinq jours, le délai moyen de dix à quinze jours; nous pouvions donc en induire que la dose des poisons que nous introduisions avec les corps bacillaires n'était pas suffisante à elle seule pour provoquer l'avortement; celui-ci ne survenait, sans doute, qu'au moment où l'organisme maternel, réagissant à l'inoculation, fournissait, à son tour, à l'organisme fœtal des toxines tuberculeuses. Quels résultats pouvait-on obtenir par l'injection directe à la mére de poisons tuberculeux, à dose massive?

Pour élucider cette question nous avons, tout d'abord, eu recours à une solution de tuberculine brute diluée au 1000° en sérum stérilisé. Une injection de 2 centimétres cubes produit, chez une femelle pleine de cinq semaines, un avortement en quarante-huit heures; une injection

de 1 centimètre cube, pratiquée sur une femelle pleine de sept semaines, provoque la mise-bas prématurée. Nous avons essayé, d'autre part, d'injecter à dose massive un liquide pleurétique. Une injection de 100 grammes, faite en trois fois, dans le péritoine d'une femelle pleine de six semaines a provoqué, dans un délai de vingt-quatre heures, l'avortement; une injection de 20 grammes, faite dans le sac mammaire, a provoqué, dans plusieurs cas, un avortement du douzième au quinzième jour. L'action toxique des liquides tuberculeux et celle de la tuberculine paraissent donc de tous points comparable. Mais quel est le mécanisme de l'interruption de la grossesse? Les lésions fœtales jouent-elles ici le premier rôle, ou la place principale appartient-elle à l'altération placentaire ? Une de nos expériences paraît répondre à cette question. Sur une femelle pleine de six semaines et demie, nous pratiquons par doses fractionnées une inoculation intrapéritonéale de 100 grammes de liquide sérofibrineux provenant d'une pleurésie. Cinq jours après la femelle est sacrifiée. L'utérus contient deux fœtus : l'un est mort et macéré, l'autre est vivant et possède des mouvements actifs. Les deux placentas sont recueillis et examinés. Le placenta du fœtus macéré montre une thrombose complète de tous les vaisseaux maternels, atteignant à la fois les gros sinus périlobulaires et les canaux intralobulaires; les vaisseaux fœtaux sont vides et affaissés. Le placenta du fœtus vivant présente, çà et là, quelques vaisseaux atteints de thrombose récente.

Dans ce cas, la mort du fœtus était certainement la conséquence de la thrombose placentaire qui, elle-même, était, sans doute, sous la dépendance de l'injection intrapéritonéale du liquide pleurétique.

B. — Lorsqu'un animal a été préalablement inoculé avec un bacille virulent, comment se comporte chez lui la gestation? Cette question peut elle-même se diviser en deux chapitres : chez une femelle tuberculisée, la conception pourra-t-elle se produire; si elle se produit, pourra-t-elle aboutir à la naissance de petits normaux?

Dans une première série de recherches, six femelles, après avoir reçu une inoculation intrapéritonéale, sont placées, chacune, pendant un mois dans la cage d'un mâle normal. Ces femelles sont sacrifiées à la fin du deuxième mois; deux d'entre elles possèdent dans leur utérus des fœtus âgés de six à sept semaines; ces fœtus paraissent normaux, les placentas n'offrent que des lésions apparentes.

Dans une deuxième série d'expériences, nous mettons en contact sept couples de cobayes récemment inoculés. Nous obtenons ainsi trois gestations. Dans un premier cas, la conception se produit huit jours aprés l'inoculation, alors que la tuberculose n'est encore manifeste chez aucun des deux générateurs, et, vingt-huit jours plus tard, les petits sont encore vivants. Dans un deuxième cas, c'est trente jours après l'inoculation, lorsque les deux générateurs sont manifestement tuberculisés,

que la conception se produit et la gestation se poursuit régulièrement. Dans un troisième cas, la conception se fait douze jours après l'inoculation, mais au bout de huit jours, à l'autopsie de l'animal, si l'utérus contient un œuf vivant et complet, on en trouve un autre dont les membranes intactes ne renferment pas de fœtus, et, enfin, un troisième qui, arrêté dès le début de son évolution, se présente sous la forme d'un petit nodule à peine gros comme un pois.

La conception peut donc se produire, dans un cas sur trois environ, dans une femelle tuberculeuse ; c'est peu de temps après l'inoculation, dans les deux semaines qui la suivent chez le cobaye, que la fécondation peut se faire et la gestation nous a paru pouvoir se poursuivre au moins jusqu'à la cinquième ou la sixième semaine.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES SUR L'HÉRÉDITÉ PATHOLOGIQUE

Les poisons et les agents pathogènes qui circulent dans le sang de la mère sont séparés de l'organisme fœtal par le placenta, qui, suivant l'opinion consacrée, constitue un moyen de défense efficace. En est-il réellement ainsi, et la protection du fœtus est elle assurée par le placenta?

Si le placenta ne défend pas toujours l'enfant contre la mère, ni même la mère contre l'enfant, peut-on établir dans quelles circonstances la barrière placentaire se trouve franchie et quelles sont les conditions anatomo-pathologiques de l'insuffisance placentaire ?

L'organisme fœtal possède une série d'organes de défense : les tissus hématopoïétiques de son foie, de sa rate, de son thymus peuvent réagir, en présence des poisons maternels, et, dans une certaine mesure, protéger encore le fœtus contre son générateur; quelle est la structure de ces divers organes et de quelles réactions sont-ils le siège, lorsqu'ils sont impressionnés par les infections et intoxications maternelles?

Ces actions ne sont pas toujours transitoires. L'enfant, né d'une mère malade, est déjà toujours atteint d'importantes tares morbides et est toujours aussi prédisposé à la maladie.

Tels sont les différents problèmes dont nous avons entrepris l'étude, en nous inspirant des travaux de M. Charrin.

I. — ROLE DU PLACENTA DANS L'HÉRÉDITÉ MORBIDE

Rapports histologiques entre la mère et le fœtus (n[os] 32, 34, 65 et 96).

Il y a quelques années, on croyait encore que les tissus de la mère et ceux du fœtus restent complètement séparés, tandis que le fœtus se

développe dans l'utérus comme un véritable corps étranger. Les recherches modernes ont montré, au contraire, que les éléments fœtaux, doués d'une activité remarquable, pénètrent dans les tissus de la mère et en modifient la structure.

On sait maintenant que l'œuf pénètre, *par effraction*, dans l'épaisseur même de la muqueuse utérine. Ainsi, dès le début de la grossesse, des rapports intimes s'établissent entre l'œuf et l'organisme maternel.

Lorsque l'ectoderme fœtal se trouve au contact de l'utérus, il entre en prolifération et sa surface se hérisse de bourgeons épithéliaux qui vont constituer les villosités placentaires.

Sur un œuf jeune, ces villosités sont revêtues de deux couches cellu-

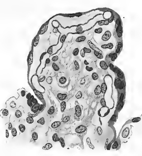
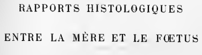


Fig. 4. — *Capillaires de la villosité.* (Coloration à l'alun de fer, grossis, 600/1).

La figure montre un bourgeon formant un segment de la périphérie d'une villosité (placenta de 7 mois); à sa limite on voit le plasmode, coloré en un gris foncé, d'épaisseur inégale, semé de noyaux irréguliers Le centre de la villosité montre de gros noyaux dont les uns appartiennent à ses vaisseaux capillaires, les autres à son tissu conjonctif. A la partie supérieure de la villosité, étendu transversalement, un capillaire à paroi réfringente, semée de noyaux vus de champ ou en coupe transversale. Aux deux extrémités et à la partie moyenne de ce premier capillaire, coupe transversale de deux autres vaisseaux. Deux de ces capillaires soutendent directement le plasmode ou s'y enclavent même; le troisième en est séparé par un espace clair où ne se voit aucune cellule. Dans la moitié inférieure et à droite de la figure, deux autres capillaires.

laires; la plus profonde est formée d'éléments bien limités, cubiques ou cylindriques, pourvus d'un protoplasma clair et d'un gros noyau ovalaire: ce sont les *cellules de Langhans*. Le strate épithélial superficiel est constitué par une bande protoplasmique réfringente, parsemée de noyaux très foncés; cette couche ne se subdivise pas en cellules distinctes: elle représente le syncytium ou *plasmode*. L'ectoderme fœtal



RAPPORTS HISTOLOGIQUES
ENTRE LA MÈRE ET LE FŒTUS

EXPLICATION DE LA PLANCHE III

Fig. 1. — *Surface de la caduque et insertion des villosités* (placenta de six mois). — Fixation à l'alcool, coloration à l'hématéine-éosine.

(La coupe est perpendiculaire à la surface de la caduque ; on n'a dessiné que trois groupes de villosités qui contractent des rapports avec la caduque ; on n'a représenté que la couche superficielle de la caduque.)

Les villosités ne possèdent plus de cellules de Langhans, mais leur plasmode est encore très épais. La couche superficielle de la caduque ne présente plus de cellules déciduales vraies, mais elle est encore très riche en cellules de Langhans.

Le *1er groupe de villosités* (en lisant la figure de gauche à droite) montre la coupe oblique d'une *villosité-crampon* : son axe conjonctif est revêtu d'une couche plasmodiale continue, interrompue au point où elle adhère à la caduque : à ce niveau, le tissu fœtal entre en contact direct avec les tissus déciduaux (l'adhérence de cette villosité s'est, sans doute, faite au moment de la prolifération des cellules de Langhans). A gauche et au pied de cette *villosité-crampon*, on voit trois noyaux disposés en une série linéaire horizontale : il s'agit d'une cellule plasmodiale indépendante, dont le protoplasma est fibrinifié. A droite et au pied de la *villocité-crampon*, on voit la coupe transversale d'une petite villosité.

Le *2e groupe* comprend deux villosités (formant un V) qui se rapprochent de la caduque sans lui adhérer. Au sommet de l'angle, on voit, en coupe oblique, une petite villosité ; elle adhère à la caduque par une pointe plasmodiale, bien reconnaissable à ses nombreux noyaux très foncés (villosité-crampon formée après la disparition des cellules de Langhans).

Le *3e groupe* est formé de plusieurs villosités qui pénètrent dans l'orifice d'un sinus décidual, largement ouvert au-dessous d'elles.

La caduque comprend de très nombreuses cellules dérivées des cellules de Langhans ; bon nombre de ces cellules sont pourvues de deux ou de plusieurs noyaux (cellules plasmodiales ; au niveau de la surface, à gauche du 2e groupe de villosités, on voit une cellule plasmodiale plus typique, reconnaissable à ses petits noyaux foncés disposés en demi-cercle). Près de la surface de la caduque, dans sa couche moyenne, au centre de la figure et au pied de la villosité-crampon, on voit des cellules de Langhans qui perdent la netteté de leur contour et se confondent avec les bandes ondulées et rosâtres que forme la fibrine. On reconnaît peu de fibres ou de cellules conjonctives dans le tissu décidual ; on distingue facilement les faisceaux onduleux et rosâtres que forme la fibrine, surtout abondante à la surface de la caduque (zone de Nitabuch) et au pied de la villosité-crampon ; à droite, au-dessous du 3e groupe de villosités, coupe oblique d'un sinus sanguin de la caduque. (Grossissement 130/1.)

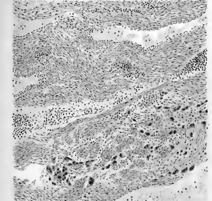
Fig. 2. — *Pénétration des cellules plasmodiales dans le muscle utérin* (placenta de six mois). — Fixation à l'alcool, coloration à l'hématéine-éosine.

(La coupe passe en plein muscle utérin, à 6 millim. au-dessous de la caduque, qui serait située au delà de la limite la plus inférieure de la figure.)

On reconnaît facilement les fibres musculaires très volumineuses et très riches en noyaux, coupées parallèlement à leur direction, à la partie supérieure de la figure, perpendiculairement à la partie inférieure. On voit plusieurs cavités vasculaires pourvues d'un endothélium et plus ou moins remplies de sang. A la partie moyenne de la figure, on distingue une bande conjonctive oblique infiltrée de leucocytes et parcourue par un vaisseau lymphatique ; au-dessous, au milieu des couches musculaires, vues en coupe transversale, on reconnaît facilement dans l'intervalle des faisceaux et dans l'interstice des fibres tuméfiées de *grosses cellules plasmodiales* à protoplasma réfringent et très coloré, à noyaux multipliés ou bourgeonnants ; aucune cellule plasmodiale ne flotte dans la lumière des vaisseaux ; aucune ne se voit dans les vaisseaux lymphatiques, gorgés ici de leucocytes. (Grossissement 130/1.)

130/1

Fig. 1.



130/1

Fig. 2.

Karmanski, del. *Imp. I. Lafontaine Paris.* *Bessin, lith.*

Masson et Cie, Editeurs.

donne directement naissance aux cellules de Langhans, aux dépens desquelles se forme à son tour le plasmode (fig. 4).

C'est à ces productions ectodermiques, cellules de Langhans et plasmode, qu'il appartient de mettre en relation les tissus fœtaux et maternels.

Rapports au niveau des lacs sanguins maternels. — Dès qu'elles sont constituées, les villosités possèdent un axe conjonctif au milieu duquel, dès le sixième jour, se voient de très minces fentes vasculaires. Ces capillaires se développent rapidement et ils forment bientôt un réseau très serré, disposé à la périphérie de la villosité. Le sang du fœtus n'est donc séparé du sang maternel que par une paroi endothéliale, recouverte de l'ectoderme villositaire, plasmode et cellule de Langhans. Pour mince que soit cette couche, elle constitue une protection suffisante. Aux environs même du terme, lorsque les cellules de Langhans ont disparu, la barrière plasmodiale reste encore infranchissable. Mais la simple dilatation des capillaires de la villosité peut suffire à rompre le plasmode (éclampsie) et la plus légère altération de cette bordure protoplasmique (syphilis, éclampsie, albuminurie, etc.) permet aux leucocytes maternels de franchir les limites de la villosité ou aux globules du sang fœtal de se déverser dans le sang maternel.

Le rôle du plasmode ne se réduit pourtant pas à une simple action mécanique, il est doué d'une plus haute activité physiologique : il sert d'intermédiaire pour les échanges qui se produisent entre les milieux fœtaux et le sang maternel.

D'autre part, l'organisme maternel reçoit du plasmode les produits d'élimination du fœtus et des sécrétions encore mal connues. Nous avons aussi montré que le placenta déverse dans le sang de la mère une substance qui se présente, au microscope, sous l'aspect de boules réfringentes.

En résumé, un mince endothélium et un épithélium très dense séparent le sang fœtal du sang maternel. Cette barrière est suffisante pour empêcher le passage de tout élément figuré; mais une légère lésion de cette fragile barrière cellulaire pourrait la rendre incapable de remplir son rôle et laisserait sans défense le fœtus, si la villosité ne disposait encore de modes de protection accessoires (précipitation de la fibrine, formation des noyaux gris, etc.).

Insertion des villosités et constitution de la caduque mixte. — Sur un placenta à terme ou proche du terme, il est facile d'étudier les rapports de la villosité, organe purement fœtal, et de la caduque que les auteurs classiques considèrent, encore, comme dérivée tout entière des tissus maternels.

La plupart des villosités restent flottantes, sans adhérer à la surface déciduale; mais, il en existe toujours quelques-unes qui s'attachent solidement à la surface de la caduque : ce sont les *villosités-crampons*.

La villosité-crampon se présente sous l'aspect d'une villosité ordinaire, dépourvue de tout revêtement ectodermique sur un segment de sa périphérie. Sur cette étendue, on voit le tissu conjonctif de la villosité s'arrêter brusquement et entrer en contact immédiat avec le tissu fibrineux, semé de cellules arrondies, qui constitue la superficie de la caduque. Aucun vaisseau maternel ne pénètre dans cette villosité; aucune anastomose ne se produit entre le système circulatoire de la mère et celui du fœtus; néanmoins les rapports entre les tissus villositaires et déciduaux sont si intimes, qu'on pourrait croire qu'il n'existe aucune limite entre l'organisme de la mère et celui du fœtus.

Il n'en est rien. A la fin de la grossesse, la villosité-crampon, telle que nous venons de la décrire, s'insère sur un tissu qui, pour sa majeure partie, n'appartient plus à la mère, car la couche superficielle de la caduque a emprunté la plupart de ses éléments aux tissus du fœtus.

Mais, sur les placentas âgés de moins de deux mois, on voit les villosités, qui se rapprochent de la caduque sans y adhérer encore, présenter une active prolifération de leurs cellules de Langhans. A mesure que ces villosités se rapprochent davantage des tissus maternels, l'activité proliférative des cellules de Langhans s'accroît et ces éléments forment, enfin, des colonnes ou des strates épais qui unissent la villosité à la surface de la caduque, dans laquelle pénètre bientôt l'ectoderme villositaire.

Trois éléments constituent, alors, la couche superficielle de la caduque : des cellules déciduales vraies, des cellules de Langhans et quelques bourgeons plasmodiaux. Mais, au contact des cellules de Langhans qui exercent sur elles une action toxique et une fonction macrophagique, les cellules primitives de la caduque subissent une véritable dégénérescence et bientôt elles disparaissent dans toute l'épaisseur de la première couche déciduale. La superficie de la caduque est, alors, formée d'une mince bande fibrineuse qui recouvre une épaisse couche de cellules de Langhans. Si les cellules fœtales sont entrées en contact avec les cellules maternelles, le contact n'a donc été que passager et la cellule déciduale vraie a cédé la place à la cellule de Langhans ectopiée. La profondeur de la caduque est encore, il est vrai, formée d'éléments maternels, mais un strade fibrineux, véritable cloison étanche, sépare d'elle les formations fœtales superficielles. Ainsi la villosité s'insère sur un tissu bien isolé, où quelques cavités glandulaires et vasculaires représentent tout ce qui reste de la caduque primitive.

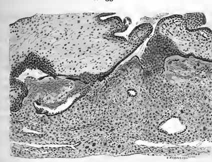


Fig. 5. — *Envahissement de la caduque par les cellules de Langhans.* (Placenta de deux mois et demi, grossis. 150/1.)

Toute la partie inférieure de la figure est formée par la caduque, reconnaissable à ses grosses cellules bien limitées, à ses cavités glandulaires, à ses sinus sanguins. Au-dessus de la caduque, se voit, à gauche, une grosse villosité, à droite une villosité moins grosse, reconnaissables toutes deux à leur tissu conjonctif très lâche.

On distingue trois cavités glandulaires, à épithélium cubique, dans l'épaisseur de la *caduque* : une petite glande arrondie occupe le centre de la figure, une autre plus allongée se trouve à la gauche de celle-ci, une troisième polygonale se voit à droite. La caduque est composée de grosses cellules claires à limites très nettes (cellules déciduales vraies) parmi lesquelles on reconnait quelques grosses cellules irrégulières à noyaux multiples (cellules plasmodiales).

La surface de la caduque montre trois placards fibrineux reconnaissables à leur teinte grisâtre et à leur aspect homogène : chacun de ces placards contient des bandes de cellules déciduales dégénérées.

Le premier *placard fibrineux* (à gauche) est situé au-dessus de la cavité glandulaire longitudinale ; sa limite inférieure est formée aux dépens de cette cavité glandulaire, et, en dehors de celle-ci, par un pont de cellules déciduales, entre lesquelles il envoie de fines racines ; sa limite latérale gauche entre en contact avec la surface convexe d'une villosité dont les cellules de Langhans se sont multipliées au-dessus d'une mince bordure plasmodiale. La limite supérieure est irrégulièrement revêtue de lames plasmodiales à noyaux très foncés. La villosité sus-jacente s'adosse, par l'intermédiaire d'une couche de cellules de Langhans, à la partie moyenne de ce bord supérieur. Tandis qu'à droite et à gauche de cette adhérence les cellules de Langhans, séparées par une limitante de la villosité et dépourvues de revêtement plasmodial, se multiplient très activement.

Le deuxième *placard fibrineux* situé à la partie moyenne de la figure, au-dessus de la deuxième cavité glandulaire, forme une mince bande revêtue d'une couche plasmodiale à sa surface.

Le troisième *placard* présente une structure analogue à celle du placard que nous avons décrit tout d'abord.

Dans l'intervalle de ces deux placards, on voit une épaisse colonne de cellules de Langhans reconnaissables à leur forme et à leurs noyaux, se continuant avec les cellules de la périphérie de la villosité. Cette colonne cellulaire s'appuie, en haut, sur une limitante épaisse, elle est latéralement revêtue d'une même bande plasmodiale, et à la partie inférieure, elle insinue ses éléments fœtaux entre les cellules maternelles de la caduque. Entre les cellules de ces deux types, se voient quelques strates fibrineux.

Mais d'autres processus de défense vont établir une séparation plus efficace entre les tissus maternels et fœtaux.

Au moment où se produit la prolifération des cellules de Langhaas, avant même que la villosité n'ait abordé la caduque, la mince membrane limitante, qui séparait ces éléments de l'axe conjonctif fœtal, s'est épaissie, est devenue plus réfringente et a formé, enfin, une véritable lame, qui a isolé les capillaires fœtaux des cellules ectodermiques, au moment où celles-ci entraient en relation avec les tissus de la mère (fig. 5).

Des formations fibrineuses ont également séparé la zone d'insertion des villosités et les tissus déciduaux : l'origine de cette couche fibrineuse superficielle de la caduque (*couche de Nitabuch*) a fait l'objet de nombreuses discussions.

Pour nous, nous admettons que les cellules de Langhans déterminent

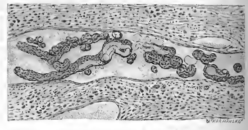


Fig. 6. — *Villosités flottant dans un sinus sanguin de la caduque* (couche profonde, grossis 80/1.)

A la partie moyenne de la figure et étendu transversalement, se voit un large sinus sanguin, au-dessus et à droite de celui-ci, on en voit un deuxième ; un troisième est situé à la limite inférieure de la figure. Ces sinus, limités par un endothélium et une mince couche conjonctive, traversent le tissu décidual formé de cellules maternelles toutes identiques, et de cellules fœtales, foncées, irréguliers et pourvues de noyaux multiples. Dans le sinus longitudinal, flottent des îlots irréguliers formés de villosités fœtales coupées sous des incidences diverses. Plusieurs de ces villosités, au centre et dans la partie droite de la figure, sont pourvues de capillaires très dilatés : sur quelques-uns d'entre eux une couche unique de cellules aplaties sépare seule le sang fœtal du sang maternel.

la nécrose fibrineuse des éléments primitifs de la caduque, cellules, tissu conjonctif et vaisseaux. Au cours du développement placentaire, les cellules de Langhans subissent, elles aussi, une désintégration analogue : elles deviennent de moins en moins nombreuses, tandis que la caduque devient plus mince, plus fibreuse, et plus riche en fibrine. Ces couches fibrineuses finissent même par enclaver toutes les cellules

fœtales qui entrent dans la constitution de la caduque définitive. Ainsi se constitue une véritable barrière entre les tissus maternels et fœtaux.

L'activité de ces modes de défense suffit-elle à protéger toujours la mère contre le fœtus? L'histoire de la syphilis placentaire répond à cette question. Le *spironema* trouve dans le fœtus un véritable milieu de culture vivant. Inclus dans les cellules de Langhans, il pénètre avec celles-ci dans la caduque et se dissémine dans les tissus maternels : on peut ainsi expliquer la syphilis conceptionnelle et mieux comprendre certains accidents de la syphilis gravidique, véritables chocs en retour, du fœtus à la mère.

Diffusion du plasmode dans les tissus maternels. — Dans les œufs les plus jeunes, nous avons toujours trouvé dans la couche superficielle de la caduque des bandes allongées ou des nodules arrondis, formés d'un protoplasma réfringent, semé de nombreux noyaux. Dans les placentas plus âgés, au moment où se fait l'insertion des villosités, on voit encore, au milieu des amas de cellules de Langhans, des éléments analogues. Dans la profondeur même de la caduque, on en trouve qui cheminent entre les cellules déciduales vraies, se glissent sous les épithéliums des cavités glandulaires et rompent l'endothélium des capillaires pour entrer en contact direct avec le sang maternel.

Ces bourgeons cellulaires pénètrent plus avant. Dans tous les utérus gravidiques de deux à sept mois que nous avons examinés, nous les avons trouvés en pleine couche musculaire, dans l'intervalle des faisceaux et dans les interstices des fibres, à plus de 10 millimères au-dessous de l'insertion de la caduque. Leur protoplasma très colorable, leurs noyaux foncés, multiples ou bourgeonnants, leur forme anguleuse permettent d'établir que ces éléments sont des formations plasmodiales.

Ce ne sont d'ailleurs pas seulement les éléments épithéliaux qui peuvent pénétrer les tissus maternels, des villosités entières sont capables d'envahir les sinus sanguins de la caduque (fig. 6).

L'organisme maternel souffre-t-il de cette invasion plasmodiale? Il est difficile d'admettre qu'un épithélium dont l'activité sécrétoire est si grande, quand il est fixé sur les villosités, perd toutes ses propriétés lorsqu'il pénètre dans les tissus maternels. Mais, il n'est pas encore démontré que les sécrétions plasmodiales exercent une action nocive, quoique nombre d'auteurs aient insisté sur les accidents toxiques ou mécaniques qui résultent de la pénétration des cellules plasmodiales ou de leurs produits de désintégration dans le courant circulatoire maternel.

Lorsque l'ectoderme villositaire est atteint de transformation néoplasique (môle hydatiforme), la diffusion du plasmodo prend, au contraire, une réelle importance. Les cellules plasmodiales dégénérées tra-

versent, en effet, la caduque comme des cellules normales et, poursuivant leur trajet, peuvent donner naissance au déciduome (plasmodiome) malin.

L'histologie et l'anatomie pathologique montrent ainsi combien est intime l'union des tissus fœtaux et maternels.

Au niveau des lacs sanguins maternels, l'axe conjonctif et les cavités vasculaires de la villosité fœtale sont séparés des milieux maternels par un simple revêtement épithélial, aussi toute altération du plasmode pourra-t-elle livrer passage aux leucocytes ou aux microbes du sang maternel.

Au niveau de la caduque, des formations fibrineuses parviennent, en séparant les cellules de Langhans des cellules déciduales vraies, à élever une barrière entre les deux organismes, mais, pendant une courte période, il y a eu contact immédiat entre les éléments fœtaux et maternels, c'est alors que le *Spironema* a pu passer du fœtus à la mère.

Au cours du remaniement de la caduque, des bourgeons plasmodiaux traversent son tissu, pénètrent dans les vaisseaux maternels et arrivent au muscle utérin. Celui-ci, lorsque le plasmode a conservé sa structure normale, peut lutter d'une manière efficace contre cet envahissement; mais on ignore quelle est l'action des cellules plasmodiales qui ont pénétré ainsi dans l'organisme maternel.

Les conditions histologiques de l'Hérédo-contagion (nº 70).

Les capillaires sanguins du fœtus dessinent, à la surface de la villosité placentaire, un abondant réseau qui n'est séparé des lacs sanguins maternels que par une ou deux couches épithéliales, — plasmodium et cellules de Langhans.

A l'état normal, cette mince bordure cellulaire est intacte, et elle forme une barrière infranchissable. Mais en est-il de même à l'état pathologique? peut-il y avoir, alors, libre communication entre le sang fœtal et les milieux maternels?

L'effraction placentaire chez le *fœtus humain* peut se faire par deux processus différents : *a*) par la rupture des capillaires sanguins; *b*) par la pénétration des leucocytes dans la villosité.

a) La *rupture des capillaires* de la villosité s'observe fréquemment; nous l'avons très souvent notée dans l'albuminurie et dans l'éclampsie; nous l'avons vue dans quelques infections et intoxications, telles que les pyélonéphrites gravidiques et l'empoisonnement par l'oxyde de carbone.

Dans ces cas, les villosités présentent un aspect angiomateux ; leurs capillaires, distendus et énormes, atteignent deux cents fois leur diamètre normal. Le plasmode qui les recouvre s'étire ; ses noyaux deviennent plus petits, puis disparaissent ; son protoplasme prend une réfringence spéciale, puis se rompt, aprés avoir, parfois, subi une nécrose fibrinoïde. Un stomate se forme, par lequel le sang fœtal peut s'épancher. Deux lésions ont conditionné la rupture vasculaire : l'une est fondamentale, c'est l'ectasie des capillaires de la villosité ; l'autre nous paraît secondaire, c'est l'altération du plasmode.

Si le sang fœtal s'écoule en quantité notable dans les lacs sanguins maternels, il se coagule et un *noyau rouge* se forme. Si le processus est moins brutal, aucun coagulum appréciable ne se produit, et les éléments du sang fœtal peuvent librement pénétrer dans les espaces maternels.

b) L'*effraction leucocytaire* de la villosité n'est pas moins importante. Dans les placentas très jeunes, alors que le plasmode est tout à fait normal, on peut voir çà et là quelques polynucléaires franchir le revêtement villositaire ; mais il est difficile de savoir si ces effractions, très discrètes, correspondent à un processus physiologique ou à un fait pathologique.

Dans les placentas plus âgés, la pénétration des leucocytes maternels s'observe souvent ; mais elle ne se produit que si le plasmode est déjà altéré.

Dans les noyaux gris placentaires — nécrose lobulaire du placenta — toutes les villosités d'un territoire placentaire sont altérées, leur plasmode est détruit : les leucocytes maternels peuvent alors pénétrer librement dans le tissu de la villosité, qui présente parfois une infiltration diffuse.

Dans le placenta syphilitique, qui offre si souvent des lésions plasmodiales, la pénétration des leucocytes dans la villosité s'observe trés fréquemment. Tantôt les polynucléaires franchissent, un à un, la barrière plasmodiale de la villosité, tantôt ils la traversent en masse et viennent former des nodules dans son tissu conjonctif. Le même processus s'observe dans le placenta des sujets qui ont subi une infection à pneumocoques.

Enfin, lorsque, par suite d'une lésion du plasmode, un coagulum fibrineux se forme à la surface d'une villosité, on peut voir des leucocytes se glisser dans les strates de la fibrine, arriver au tissu conjonctif de la villosité et y pénétrer. Ce dernier fait possède une grande importance, car, même dans les placentas que l'on considère comme normaux, les infarctus villositaires sont trés fréquents.

Les conditions, qui facilitent le passage des éléments figurés du sang maternel jusqu'au sang fœtal sont donc de deux ordres : les *lésions plasmodiales*, dues aux plasmolysines, qui permettent aux leucocytes

d'envahir la villosité; les *lésions des capillaires fœtaux*, dues aux substances vasodilatatrices, qui provoquent l'ectasie des vaisseaux et en amènent la rupture.

II. — PASSAGE DU SPIROCHÆTE PALLIDA DE LA MÈRE AU FŒTUS ET DU FŒTUS A LA MÈRE

Présence du Spirochæte pallida dans le sang des syphilitiques (n° 90).

Les recherches cliniques ont démontré depuis de longues années la virulence du sang des sujets atteints de syphilis secondaire. Depuis la découverte du spirochæte pallida, ces faits ont été confirmés par l'expérimentation. La recherche directe du spirochæte dans le sang circulant a donné pourtant des résultats contradictoires, aussi avons-nous essayé d'appliquer à cette étude la méthode de l'hydrohémolyse.

Dans toutes nos expériences, nous avons utilisé une quantité de 10 centimètres cubes de sang prélevé dans une veine du pli du coude. Cette dose était immédiatement traitée par *l'hydrohémolyse* : on la répartissait entre deux flacons contenant chacun 100 grammes d'eau distillée stérile; puis le mélange était centrigé et le culot de centrifugation étalé sur lames. Ces lames étaient fixées, après dessiccation par l'alcool-éther.

Dans notre première série d'expériences, portant sur des malades atteints de syphilis secondaire non traitée, nous avons coloré les lames par le mélange de Giemsa ou le bleu de Marino. Dans quelques observations, nous avons rencontré de très rares figures spiralées très courtes. Il nous a semblé impossible de nous prononcer sur la nature exacte de ces figures, bien que plusieurs observateurs aient cru pouvoir identifier des aspects analogues avec le spirochæte pallida.

Nous croyons pouvoir dire que ces insuccès étaient dus à une technique défectueuse. Le sang hémolysé n'était centrifugé qu'après un temps assez long. Dans ces conditions, les spirilles pouvaient s'altérer, et, la centrifugation se faisant mal, nous n'obtenions que des frottis trop épais, difficilement colorables.

Aussi, dans une deuxième série de recherches, avons-nous modifié notre technique : dès que l'hémolyse s'est produite, le liquide est réparti dans les tubes et centrifugé pendant un quart d'heure. L'étalement sur lames est fait en une couche aussi mince que possible; on hâte la dessiccation par un séjour de quelques minutes à l'étuve à 37 degrés et on fixe aussitôt par l'alcool-éther. Malgré toutes ces précautions, l'étalement sur lames forme une couche albumineuse homogène d'une épaisseur appréciable.

Aussi, avons-nous pensé qu'il fallait traiter les frottis comme des coupes histologiques et faire usage d'un mordant. La méthode à l'argent, employée selon la technique de Van Ermengen, nous a donné de bons résultats.

Les lames sont immergées pendant vingt-quatre heures dans une solution à 0,3 p. 100 de nitrate d'argent; puis, après lavage soigneux à l'eau distillée, elles sont traitées, pendant un quart d'heure, par la solution d'acide tanno-gallique et d'acétate de sodium. Après un nouveau lavage, elles sont, encore une fois, portées dans la solution de nitrate d'argent, où on les laisse jusqu'à ce qu'elles aient acquis une teinte jaune foncé.

La méthode de coloration à l'alun de fer de Heidenhain est également excellente. Les lames sont placées, pendant vingt-quatre heures, dans une solution d'alun de fer à 1 p. 100; elles sont lavées à l'eau distillée puis immergées, pendant un quart d'heure, dans la solution alcoolique saturée d'hématoxyline. Elles sont de nouveau lavées à l'eau distillée ou, si la coloration est trop forte, différenciées légèrement par la solution d'alun. Il y a toujours avantage à éclaircir les lames à la bergamote, au xylol et à les monter à l'huile de cèdre.

Dans la technique à l'argent, les leucocytes sont jaune pâle, les spirochètes colorés en noir et aisément reconnaissables; mais ce très bon procédé donne facilement des précipités. L'alun de fer colore le noyau des leucocytes en noir, leur protoplasme en gris foncé, les spirilles en gris pâle. Aucune de ces deux méthodes n'est parfaite : elles exigent des examens très minutieux et un œil exercé; mais elles donnent des résultats suffisants pour ne laisser aucun doute sur l'interprétation des figures.

Pour éviter toute erreur, nous n'avons tenu compte que des lames sur lesquelles on pouvait mensurer le spirochète et compter ses tours de spire ; nous avons négligé tout organisme situé au voisinage d'un précipité; nous avons attaché une grande importance aux figures tout à fait isolées.

C'est seulement dans nos trois dernières expériences que nous avons été suffisamment rompus à cette technique pour reconnaître avec certitude les spirochètes sur nos lames.

Ils se sont présentés sous la forme de spirilles très fins et très pâles de longueur uniforme, formant 6 à 8 tours de spires serrés et réguliers. Dans l'observation II, nous avons rencontré un spirille pourvu de deux flagelles et un autre paraissant bifurqué à une de ses extrémités (coloration à l'argent). Dans l'observation III, nous avons trouvé un certain nombre de formes intra-cellulaires, à côté d'organismes libres.

Les spirochètes nous ont toujours paru très clairsemés sur les lames; il a toujours fallu parcourir de nombreux champs microscopiques avant d'en rencontrer un.

Il nous paraît donc actuellement certain que le sang des syphilitiques secondaires *non traités* contient le spirochète de Schaudinn.

Présence du *Spirochæte pallida* dans le placenta syphilitique (n° 91).

La présence du *Spirochæte pallida* dans les organes des fœtus syphilitiques devait amener à rechercher cet organisme dans les placentas syphilitiques. Pensnnt que cette étude pouvait avoir une réelle importance, nous avons pratiqué l'examen d'un très grand nombre de placentas.

Les pièces, que nous avons étudiées, provenaient, toutes, de femmes atteintes de syphilis, encore en pleine évolution; les fœtus présentaieat d'indéniables stigmates de syphilis, et les placentas, eux-mêmes, offraient des lésions macroscopiques et microscopiques très caractéristiques. Notre matériel a toujours été recueilli avec le plus grand soin : dès son expulsion, le placenta était fixé, soit au formol à 10 p. 100, soit dans une solution concentrée de sublimé. Afin de pouvoir examiner de larges surfaces du tissu malade, nous avons employé les inclusions de la celloïdine ; les coupes les plus fines étaient seules colorées.

Dans une première série de recherches, nous avons traité nos coupes par les colorants d'élection du Spirochæte, bleu de Giemsa, bleu de Marino, etc. ; huit placentas, ainsi étudiés, ne nous ont fourni aucune figure assez nette pour fixer notre opinion.

Dans une deuxième série de recherches, nous avons appliqué la méthode de Bertarelli, Volpino et Bovero, — nitrate d'argent et liquide de Van Ermengen, — à l'étude de quatre placentas syphilitiques : l'abondance des précipités et la pâleur des imprégnations ne nous oat pas permis de distinguer, d'une façon certaine, le Spirochæte ; il nous a été impossible de mensurer exactement l'organisme et nous n'avons pu compter ses tours de spire.

Enfin, plus récemment, nous avons eu recours à la méthode de Levaditi, par l'acide pyrogallique.

Des coupes fines, recueillies dans l'alcool à quatre-vingt-dix degrés et lavées à l'eau distillée, sont laissées pendant vingt-quatre heures à l'étuve dans une solution à 1,5 p. 100 de nitrate d'argent; lavées à nouveau à l'eau distillée, elles sont soumises pendant vingt-quatre heures à l'action d'une solution faible d'acide pyrogallique — solution de Levaditi, diluée au tiers — ; lavées encore à l'eau distillée, elles sont colorées par le bleu de Giemsa et montées suivant la technique ordinaire.

Ce procédé nous n donné de bons résultnts et nous a permis de déceler, enfin, le *Spirochæte pallida* dans nos coupes : cet organisme s'y est toujours montré sous un aspect typique, nous avons pu le mensurer et étudier ses tours de spire. Mais les figures que nous avons observées,

si elles sont précises, sont rares et leur recherche est très laborieuse.

Les plus belles préparations nous ont été données par un placenta provenant d'une femme atteinte de syphilis secondaire, dont le fœtus, âgé de huit mois et demi, était macéré. Les coupes histologiques, colorées par les méthodes ordinaires, nous avaient montré de nombreuses lésions vasculaires à divers stades d'évolution, et des altérations très marquées du chorion.

Dans deux villosités nécrosées, nous avons trouvé de petits amas formés de deux ou trois Spirochætes. Dans la paroi de deux artérioles fœtales, en voie d'oblitération, nous avons trouvé, au niveau des couches épaissies de la tunique moyenne, deux spirilles bien nets et bien isolés. Nous avons encore retrouvé le Spirochæte dans un infarctus périvillositaire, et au milieu d'un fin coagulum, situé dans les lacs sanguins maternels.

Ainsi le Spirochæte pallida peut se retrouver dans le placenta : il y est plus facile à constater dans les parties fœtales que dans les régions maternelles.

La présence du Spirochæte dans l'épaisseur de la tunique des vaisseaux altérés établit bien la valeur de ces lésions vasculaires, dont on avait récemment voulu contester l'importance.

Passage du *Spirochæte pallida* des tissus fœtaux aux tissus maternels, dans le placenta syphilitique (n° 92).

En employant, tout d'abord, la technique au nitrate d'argent et à l'acide pyrogallique, puis, plus tard, la méthode à la pyridine de Levaditi, nous avons obtenu des préparations très nettes où, *dans le protoplasme de quelques-unes des grosses cellules superficielles de la caduque nous avons pu déceler des spirochætes très facilement reconnaissables*; le même organisme existait dans les couches conjonctives qui avoisinaient ces éléments cellulaires.

Il nous a paru intéressant d'étudier de près ces localisations et de nous demander comment le Spirochæte parvient à la caduque; le problème nous semblait, de prime abord, d'autant plus difficile à résoudre que les lacs sanguins maternels ne renfermaient pas de spirochætes et que le fœtus présentait parfois, seul, des accidents syphilitiques en évolution. Mais le spirochæte ne pouvait-il pas être revenu des villosités fœtales vers les tissus maternels?

Or, l'étude de la formation du placenta permet de constater que, jusqu'au cinquième mois de la grossesse, et parfois pendant plus longtemps, il y a pénétration des tissus fœtaux ectodermiques dans la

caduque maternelle. Avant même que la villosité n'ait abordé la caduque, on voit des bandes de plasmode s'insinuer dans les tissus maternels jusqu'aux couches musculaires de l'utérus. Une travée plasmodiale pourrait donc transporter le spirochæte du fœtus à la mère. Mais, jusqu'à présent, nous n'avons pas encore saisi sur le fait ce mode de transmission et le rôle principal nous paraît appartenir aux cellules de Langhans.

Ces éléments, au moment où les villosités fœtales arrivent au voisinage de la caduque, entrent en prolifération et forment un pédicule qui, rompant la bande plasmodiale, aborde la caduque. Les cellules épithéliales pénètrent dans l'épaisseur même de la caduque, s'y multiplient et exercent une action macrophagique sur les cellules deciduales vraies; il en résulte que la caduque, constituée encore par ses cellules propres dans la profondeur, ne comprend plus à sa surface, au-dessous d'une mince conjonctive ou fibrineuse, que des cellules dérivées de l'ectoderme fœtal, auxquelles se mêlent quelques rares cellules maternelles et quelques axes de villosités en dégénérescence mucoïde. *La présence du spirochæte dans les couches superficielles de la caduque s'explique donc facilement, puisqu'il peut y pénétrer avec les cellules fœtales dans lesquelles il est inclus.*

Est-ce là le seul mode de passage du Spirochæte du fœtus à la mère? Nous avons déjà signalé la présence du spirochæte dans les infarctus fibrineux qui se forment à la surface des villosités, dont le plasmode est altéré.

Ajoutons que lorsque la villosité est entièrement nécrosée, il peut y avoir issue des leucocytes fœtaux dans les lacs sanguins maternels, ou pénétration des leucocytes maternels dans les villosités fœtales : l'un ou l'autre de ces deux processus pourrait aboutir à l'émigration du Spirochæte dans les tissus maternels ; enfin, les ruptures vasculaires de la villosité fœtale pourraient aussi jouer un rôle important, mais nous n'avons pu encore observer aucun de ces deux derniers modes de pénétration.

Nous conclurons donc en disant que, jusqu'à présent, nous ne connaissons que deux processus d'émigration du Spirochæte, des tissus fœtaux aux tissus maternels :

a) Altération du plasmode de la villosité, et passage par l'intermédiaire des infarctus périvillositaires avec ou sans intervention des leucocytes, processus pathologique;

b) Transmission par les cellules de Langhans proliférées dans la caduque, processus physiologique, d'autant plus important que la cellule de Langhans peut pénétrer jusque dans le système vasculaire de la caduque.

III. — INFECTIONS MATERNELLES ET RÉACTIONS FŒTALES

Réaction des organes hématopoiétiques du fœtus sous l'influence des infections maternelles (n°s 30, 35, 61 et 63).

FOIE. — Le foie est le premier organe qui reçoit, chez le fœtus, le choc des poisons qui ont réussi à franchir le filtre placentaire. Il était donc

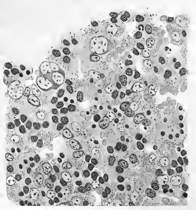


FIG. 7. — *Coupe du foie d'un fœtus de cobaye long de 25 millimètres.* (Grossissement de 700/1.)

Sur la trame granuleuse des cellules hépatiques dont les noyaux très pâles sont à peine visibles, on distingue : en haut et à gauche, trois mégakaryocytes, dont l'un, celui situé à l'extrémité gauche de la figure, a englobé une hématie ; dans toute l'étendue de la figure, on distingue des globules rouges nucléés bien reconnaissables à leur noyau foncé et homogène ; les basophiles se reconnaissent à leur noyau pauvre en chromatine et à leur protoplasme ombré ; dans leur voisinage se trouvent les éléments de transition entre les myélocytes basophiles et les cellules indifférentes ; en haut et à droite, reconnaissable à son noyau incurvé, un élément de transition entre le myélocyte basophile et le polynucléaire.

nécessaire avant d'étudier son anatomie pathologique, de bien établir quelle était la structure normale de son tissu hématopoiétique.

Structure du tissu hématopoiétique du foie. — Le fœtus de cobaye et le fœtus de lapin ont été choisis pour objets de notre étude; quelques fœtus humains nous ont fourni, aussi, d'intéressants renseignements.

Sur une coupe du foie d'un fœtus de lapin (fœtus de 35 millimètres), les travées glandulaires sont fort difficiles à distinguer, lorsqu'on use d'un faible grossissement, tant les éléments hématopoiétiques sont prédominants. Un fort grossissement permet, cependant, d'étudier la topographie de l'organe et d'y reconnaître les éléments du tissu myéloïde (fig. 7).

Les éléments de la série amphophile, myélocytes basophiles, myélocytes à granulations amphophiles et mégakaryocytes, se montrent alors dans les intervalles des cellules hépatiques et dans de très fins capillaires; on reconnaît les hématies nucléées dans des fentes vasculaires plus larges qui se relient aux sinus sanguins de l'organe.

Les *myélocytes homogènes* ou *granuleux*, souvent disposés en amas, sont intercalés entre les cellules hépatiques et en contact direct avec elles. Sur les coupes traitées par le pinceau, on découvre, même, dans le protoplasme des cellules hépatiques, des espaces perforés, véritables lacunes qui contenaient des myélocytes basophiles.

Le *mégakaryocyte* est enclavé entre les cellules du foie; la logette qui le contient ne paraît pas se relier au système vasculaire de l'organe. Chez les fœtus très jeunes, le mégakaryocyte se rencontre au contact direct de myélocytes basophiles. Sur des fœtus plus âgés, deuxième moitié de la gestation, le mégakaryocyte, tout à fait isolé, est étroitement enclavé entre les cellules hépatiques, dont les décalques ne peuvent le détacher.

Les *macrophages*, représentant sans doute des cellules conjonctives modifiées, se détachent au contraire facilement de la trame hépatique.

Ainsi, sur le jeune fœtus, l'intrication entre le tissu hématopoiétique et le tissu glandulaire du foie est bien intime et les deux tissus entrent pour une part égale dans la constitution de l'organe. Mais, dans le cours du développement, le tissu myéloïde s'appauvrira peu à peu, tandis que le tissu glandulaire deviendra prédominant. Sur le fœtus humain, dès le cinquième mois, les mégakaryocytes et les myélocytes basophiles sont très rares; à la naissance, le globule rouge nucléé subsiste presque seul. Sur le cobaye, vers le cinquantième jour, la même transformation s'accomplit : la formation des hématies se prolonge beaucoup plus longtemps que la multiplication des myélocytes. C'est donc sur le cobaye de cinq semaines, sur le lapin de 40 millimètres, sur le fœtus humain de deux à quatre mois que le tissu myéloïde atteint son complet développement.

Le foie fœtal, renfermant, intimement uni à son tissu glandulaire,

tous les éléments qui constituent un tissu hématopoiétique, formera un *organe de défense* qui pourra réagir, soit par ses éléments blancs, soit par ses éléments rouges contre les infections et les intoxications d'origine maternelle.

Réactions du tissu hématopoiétique du foie. — Le foie du cobaye présente, pour l'étude méthodique des réactions, un intérêt tout spécial, puisqu'il possède, au moment de la naissance, un tissu myéloïde, en

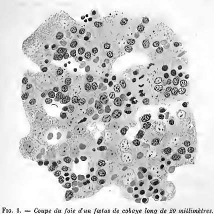


Fig. 8. — *Coupe du foie d'un fœtus de cobaye long de 20 millimètres.* (Grossissement de 700/1.)

En bas et à droite, on distingue un amas d'hématies nucléées, normoblastes et mégaloblastes, facitement reconnaissables à leurs noyaux très foncés ; en bas et à gauche, dans une tacune vasculaire, on distingue quatre hématies nucléées dont l'une est en karyokinèse, deux noyaux libres et plusieurs myétocytes basophiles de petite taitte ; au centre et à droite de la figure, on voit plusieurs myélocytes basophiles, à divers stades de la division indirecte ; dans la lacune située au-dessous et à droite, plusieurs mégaloblastes, de même dans la lacune située au même niveau et à gauche ; dans une lacune située en haut et à gauche et à la limite de la figure, plusieurs noyaux libres ; au-dessus du centre et légèrement à droite, quatre normoblastes dont les noyaux, plus faiblement colorés, sont en voie de dissotution ; épars dans toute la figure, divers types de myélocytes basophiles ; un peu au-dessous du centre, trois lacunes intraprotoplasmiques correspondant à des myélocytes basophiles qui en ont été chassés.

voie de régression il est vrai, mais encore complet. Ce tissu peut-il entrer en réaction dans sa totalité, l'action de la toxine microbienne

portant à la fois sur ses trois éléments : le mégalokariocyte, le myélocyte basophile et les globules rouges nucléés? Nous n'avons jamais obtenu semblable réaction. Mais sous l'influence de l'inoculation du *bacille d'Eberth* à la mère, quinze à vingt-quatre heures avant la naissance du petit, nous avons vu se produire dans le foie de celui-ci une réaction des plus caractéristiques; elle portait, avec une intensité extrême, sur le globule rouge nucléé et le myélocyte basophile. Ces deux éléments formaient, aux points où on les trouve d'habitude, de très volumineux îlots, où les figures de karyokinèse étaient nombreuses. Sous l'influence de cette réaction locale d'infection, les éléments myéloïdes du foie, en régression au moment de la naissance, avaient donc repris une activité très caractéristique.

Sur une série de petits, nés de femelles inoculées par le *bacille de Koch*, au cours du premier mois de la grossesse, nous avons trouvé, au moment de la naissance, une réaction caractérisée par l'augmentation numérique des globules rouges nucléés : la multiplication de ces éléments avait, d'ailleurs, spécialement porté sur les formes les plus grandes des hématies, les mégaloblastes qui se montraient sur les coupes avec une abondance et une activité karyokinétique toute spéciale.

Est-ce pourtant à dire que le tissu myéloïde du foie du fœtus réagisse constamment sous l'influence des infections maternelles? Sur trois petits nés, quinze heures après l'infection d'une femelle par une culture très virulente de *pneumocoque*, nous n'avons trouvé aucune réaction du tissu myéloïde du foie. On notait comme seule modification, dans les fentes capillaires ou dans les grands sinus sanguins, l'apparition de *mononucléaires identiques aux mononucléaires ordinaires de la lymphe et du sang*.

Deux cas de pathologie humaine nous ont fourni des résultats, sinon identiques, du moins analogues.

Dans le premier cas, il s'agissait d'un fœtus de six mois et demi, né d'une femme atteinte de fièvre typhoïde prolongée ; les éléments basophiles étaient peu nombreux, les mégalokaryocytes n'étaient pas en prolifération, mais les capillaires hépatiques étaient surdistendus par un nombre considérable de globules rouges nucléés. Ces globules rouges nucléés se présentaient le plus souvent sous la forme de mégaloblastes; les normoblastes étaient relativement peu nombreux. Certains éléments très volumineux, très riches en hémoglobine, pourvus d'un petit noyau, rappelaient l'aspect du métrocyte, globule rouge primitif. Au niveau même des chambres d'incubation, le nombre des hématies nucléées était également considérable. Il existait de nombreux globules rouges en karyokinèse. De point en point, on rencontrait des macrophages avec leur aspect typique, noyau clair, protoplasma volumineux et peu coloré ; ces

éléments étaient riches en enclaves et contenaient des hématies nucléées en voie de désintégration.

Dans la deuxième observation, nous avons pu constater chez un enfant à terme, dont la mère avait été atteinte d'une *infection pneumococcique* prolongée, une réaction d'une plus grande complexité. Les îlots globulo-formateurs du foie étaient augmentés de nombre, volumineux, et montraient une quantité considérable de mégaloblastes, mêlés à quelques normoblastes. Les noyaux de ces éléments étaient en voie de bourgeonnement, mais les figures de karyokinèse étaient peu nombreuses. Les cavités vasculaires contenaient, relativement, peu de globules rouges nucléés; mais, à côté de globules rouges normaux, on y trouvait un



Fig. 9. — *Karyokinèse irrégulière d'un mégakaryocyte, fœtus de cobaye long de 50 mm. Intoxication par la toxine diphtérique.* (Grossissement de 700/1.)

Au centre, le mégakaryocyte entouré de cellules hépatiques; dans le reste de la figure on distingue facilement cinq hématies nucléées et sept myélocytes basophiles, l'un d'entre eux, situé au bas de la figure, envoie des prolongements entre les hématies qui l'entourent.

nombre considérable de polynucléaires neutrophiles et de myélocytes éosinophiles. On rencontrait, également, mêlés aux éléments du sang, quelques macrophages en activité, reconnaissables à leur noyau clair et aux nombreuses enclaves de leur protoplasme. En certains points bien déterminés, il existait de petits îlots formés de mononucléaires basophiles, qui nous ont semblé pouvoir être identifiés aux plasmazellen.

Structure et réactions de la rate. — La rate du cobaye nouveau-né comprend un tissu myéloïde en voie de régression et un tissu lymphoïde en cours de progression évolutive. Ces deux tissus vont-ils également réagir sous l'influence des infections maternelles? la réaction ne portera-t-elle que sur l'un d'eux? Si la réaction porte, surtout, sur l'un des tissus,

lymphoïde ou myéloïde, tous ses éléments réagiront-ils au même degré?

La rate des descendants d'*animaux inoculés de tuberculose* nous a présenté, dès la naissance, une modification de ses éléments lymphoïdes.

La réaction est caractérisée par la multiplication de certains éléments mobiles du tissu splénique, les mononucléaires basophiles et, particulièrement, de deux variétés de basophiles, les grands mononucléaires basophiles et les plasmazellen.

Au cours de l'*infection aiguë à pneumocoque* de la mère, la réaction splénique du fœtus est d'un type tout différent: il s'agit surtout d'une multiplication des macrophages.

L'examen de la rate de nouveau-nés, issus de femelles infectées par le *bacille d'Eberth*, ne nous a jamais montré aucune réaction.

En résumé :

Sous l'influence des infections maternelles, alors même qu'aucun microbe ne pénètre dans le song fœtal, les appareils hématopoiëtique du fœtus peuvent entrer en réaction: on peut donc admettre que les substances toxiques microbiennes passent de la mère au fœtus.

Le foie, organe qui est le premier touché, est aussi l'organe qui réagit le plus nettement; ses réactions peuvent porter sur la totalité de ses éléments myéloïdes, myélocytes et hématies nucléées, ou sur l'un seulement de ces éléments.

Il n'existe pas de parallélisme entre les réactions des divers organes hématopoiëtiques; les réactions varient suivant chaque toxine et suivant la durée de son action.

Fonctions adipogènes et glycogéniques de la cellule hépatique du fœtus, leurs troubles fonctionnels sous l'influence des infections maternelles (nos 35, 48, 51).

La cellule hépatique du fœtus possède deux fonctions faciles à étudier, la *fonction glycogénique* et la *fonction adipogène*.

La *graisse* du foie fœtal ne constitue pas une simple réserve de la cellule hépatique, elle est élaborée par le tissu hépatique lui-même ; en effet, tandis que sur les fœtus à terme elle se montre sous la forme de grosses gouttelettes qui remplissent une bonne partie du protoplasme, elle apparaît sous un aspect tout à fait différent chez les fœtus plus jeunes.

Lorsque l'on étudie le fœtus de moins de soixante jours, chez le cobaye, ou lorsque l'on examine le fœtus humain de quatre mois environ, l'aspect est tout autre et l'on assiste à la constitution de cette réserve adipeuse. Sur les fœtus de cobaye âgés de deux à quatre semaines, après l'action de l'acide osmique légèrement chromé, on voit que les

cellules hépatiques, pourvues de grosses gouttelettes adipeuses, sont très rares. La plupart des éléments sont semés de très fines granulations, arrondies, qui remplissent, parfois, toute la cellule. Quelques-uns de ces grains sont si fins qu'à peine peut-on les voir avec un grossissement de 600 diamètres; nombre de ces petites granulations ne présentent pas, quelque minutieuse qu'ait été l'imprégnation osmiée, une couleur franchement noire, mais, une teinte grise, analogue à celle que Wlassak a décrite comme propre aux lécithines. Il est, enfin, des éléments qui montrent, à la fois, les plus fines poussières noires et les plus grosses gouttelettes de graisse. On est donc autorisé à admettre que la formation de gouttes de graisse résulte de la confluence des fines granulations qui, elles-mêmes, se substituent aux granulations grisâtres, constituant leur stade primordial.

En dehors des gouttelettes et des granulations grises ou noires, la cellule contient encore un autre élément ; l'osmium chromé permet, en effet, de distinguer dans la cellule une quantité considérable de grains très fins, arrondis et réfringents, colorés en jaune par l'acide chromique ; ces grains prennent une couleur violacée par l'action de l'hématéine ; par le bleu de toluidine, combiné à l'éosine-orange, ils se colorent en un rouge violacé. Ils doivent être considérés comme la première ébauche des granulations graisseuses.

Il est facile de constater que le *glycogène* du foie fœtal, lui aussi, résulte d'une élaboration, très active, caractérisée par l'apparition de figures ergatoplasmiques dans le protoplasma cellulaire.

En résumé, la fonction adipogène est l'indice le plus net de l'activité cellulaire du foie chez le fœtus très jeune ; chez le fœtus, plus âgé la multiplicité des figures ergatoplasmiques et l'abondance du glycogène sont la marque de l'énergie du protoplasme.

Dès la naissance, on voit disparaître la graisse, et le foie doit se charger de glycogène. Si la cellule ne fonctionne plus normalement, si elle ne contient plus ni ergatoplasme, ni zymogène, elle sera incapable de transformer sa graisse en glycogène et le foie du nouveau-né restera atteint de surcharge graisseuse.

Ce sont, en effet, ces troubles fonctionnels que nous avons toujours observés. Dans trois cas, chez des nouveau-nés issus de mères atteintes d'éclampsie ou d'infections microbiennes, nous avons noté la surcharge graisseuse du foie et la diminution du glycogène, coïncidant avec une nécrose cellulaire plus ou moins avancée.

Nos *recherches expérimentales* ont porté sur les infections par le bacille d'Eberth, le bacille de Koch et le pneumocoque. Elles ont montré, de même, la *diminution du glycogène*, diminution particulièrement accentuée dans l'infection par le pneumocoque ; l'*augmentation de la graisse* et l'*absence presque complète des figures ergatoplasmiques.*

III. — PERSISTANCE DES RÉACTIONS FŒTALES CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

Persistance chez le nouveau-né des réactions cellulaires observées chez les fœtus nés de mères infectées (n[os] 21 et 33).

Les réactions que produisent dans les organes fœtaux les maladies maternelles persistent encore après la naissance et créent des troubles fonctionnels permanents de l'organisme du nouveau-né.

Pathologie expérimentale. — *Réactions hématopoiétiques.* — Sur les cobayes de quinze jours, nés de *mères tuberculeuses*, les réactions spléniques, que l'on rencontrait déjà avant la naissance, persistent et même s'accentuent. La structure des follicules se transforme ainsi que celle des cordons folliculaires : on les trouve constitués par des mononucléaires basophiles, des plasmazellen et même des myélocites basophiles.

Chez les petits, nés d'une mère infectée par le *pneumocoque*, on voit encore persister, au quinzième jour, la réaction macrophagique que l'on rencontrait au jour même de la naissance.

Réactions fonctionnelles du foie. — Le foie des petits, nés de *femelles tuberculeuses*, reste surchargé de graisse et pauvre en glycogène. Les formations ergatoplasmiques y sont peu nombreuses, et les granulations de zymogène très rares.

Pathologie humaine. — En pathologie humaine, sous la direction et dans le service de M. Charrin, nous avons observé des faits essentiellement comparables.

Un enfant, né à terme d'une mère atteinte de tuberculose pulmonaire, ne vit que six jours. Il présente une diminution de poids rapide, une hypothermie manifeste, et un ictère très accentué. Son foie est atteint d'une surcharge graisseuse très marquée et ses organes hématopoiétiques sont le siège de réactions très nettes.

Dans quelques cas, étudiés aussi avec notre maître M. Charrin, nous avons pu constater que les troubles fonctionnels du foie persistaient pendant une plus longue période encore chez les nouveau-nés, issus de mères tuberculeuses. Chez des sujets, âgés de plusieurs semaines, nous avons retrouvé des lésions, de tous points, comparables à celles que nous venons de décrire.

Les organes hématopoiétiques, qui ont subi une modification réactionnelle, sous l'influence de la maladie de la mère, semblent continuer après

la naissance leur évolution morbide. La réaction hématopoiétique, déjà précise chez le nouveau-né, peut le devenir plus encore dans les semaines qui suivent la naissance. Il en est de même des troubles fonctionnels de la cellule hépatique qui, plus persistants encore, paraissent appelés à jouer un rôle important dans la pathologie du nouveau-né.

IV. — TARES CONGÉNITALES ET LÉSIONS HÉRÉDITAIRES

(nos 19, 20, 35 et 42).

Une importante distinction doit, d'aprés les études que nous avons poursuivies avec M. Charrin, étre faite entre les tares congénitales et les lésions héréditaires. Bien rarement, la lésion même de l'organisme du générateur est transmise, avec tous ses caractéres, au descendant. Les lésions, que l'on observe sur le nouveau-né issu d'une mére malade, méritent mieux le nom d'accidents congénitaux, ou mieux encore de tares congénitales. Les substances toxiques, qui passent de la mère au fœtus, déterminent une maladie, plus ou moins permanente, du nouveau-né ; mais les affinités des substances toxiques et la sensibilité organique ne sont pas les mêmes chez la mère et chez l'enfant. *La pathologie maternelle ne peut donner* a priori *la formule de l'hérédité cellulaire fœtale.*

Les reins et le foie des descendants d'éclamptiques ne subissent pas les altérations qui caractérisent les reins et le foie d'une femme éclamptique et une alcoolique peut donner naissance à un enfant atteint de néphrite aiguë. Des cobayes pleines, intoxiquées par le phosphore, présentent toujours de plus fortes lésions au niveau de leur foie, tandis que les fœtus montrent des néphrites intenses; le bacille de Loeffler, inoculé à une femelle de cobaye pleine, détermine chez elle des lésions hémorragiques de la capsule surrénale, que jamais nous n'avons retrouvées sur les petits.

En résumé, les fœtus issus d'une mère malade naissent atteints de lésions organiques qui forment le substratum anatomique d'un certain nombre de maladies congénitales. Les mêmes organes ne subissent pas les mêmes lésions chez le générateur et chez le descendant : les lésions organiques paraissent toujours plus diffuses chez le descendant, et, en présence des poisons provenant de l'organisme maternel, les organes du fœtus s'altèrent ou réagissent suivant leurs aptitudes spéciales.

Ces lésions se traduisent chez le nouveau-né par de nombreux troubles fonctionnels. Sur un enfant né d'une mére atteinte de fiévre typhoïde nous avons trouvé d'importantes altérations du myocarde et du foie. Cet enfant présentait aussi une hypothermie trés marquée, et un

rayonnement calorimétrique inférieur à la normale : il succomba au bout de deux jours. Il existait donc, dans ce cas, des tares anatomiques et physiologiques, les unes statiques, révélées par l'histologie, les autres dynamiques, placées en lumière par la calorimétrie. Les organismes porteurs de telles détériorations offrent une proie facile aux infections, ils subissent un affaiblissement de toutes les fonctions de leur parenchyme hépatique, glycogenèse, uropoièse, sécrétion biliaire, fonction antitoxique; leur appareil gastro-intestinal ne fonctionne plus normalement; leurs échanges respiratoires souffrent d'importantes perturbations. Ainsi se trouvent constituées des méiopragies qui pourront entraîner la mort du nouveau-né ou déterminer l'apparition de nouvelles lésions organiques, dont la maladie maternelle n'aura été que la cause indirecte.

TROISIÈME PARTIE

TRAVAUX DE CLINIQUE ET D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I. — TRAVAUX D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A. — *Tumeurs.*

Les cancers du canal thoracique
(nos 1, 2, 17, 25, 29 et 80).

Les cancers du canal thoracique ont été rarement observés, treize cas seulement en ont jusqu'ici été publiés. Pour notre part, nous avons fait l'autopsie de 240 malades atteints de cancers de l'estomac, de l'œsophage, de l'intestin, du testicule, de l'ovaire, du rein, du pancréas, et nous n'avons découvert que trois cancers du canal thoracique; nous pensons néanmoins que l'autopsie d'un sujet atteint de cancer abdominal doit, pour être complète, comporter l'examen du canal thoracique. Pour pratiquer l'ablation de ce vaisseau, nous avons, à diverses reprises, conseillé un procédé simple et rapide, qui permet d'examiner le canal thoracique dans son ensemble. Lorsque le canal est envahi par le cancer dans toute son étendue, il présente l'aspect d'un vaisseau injecté de paraffine. Mais, dans la moitié des cas, le cancer reste partiel. Dans l'une de nos trois observations, la dégénérescence s'arrêtait à la partie moyenne du vaisseau, sans s'élever jusqu'à la crosse de l'aorte. Dans les deux autres, au contraire, l'envahissement était complet depuis l'origine jusqu'à l'abouchement dans la veine sous-clavière.

L'ensemble des observations démontre que les portions du canal qui sont le plus fréquemment envahies sont la citerne de Pecquet et la partie du vaisseau qui lui est sous-jacente. Ce fait suffit à prouver que l'envahissement du canal thoracique se fait de bas en

haut, dans le sens de la circulation de la lymphe. Ce sont, en effet, des cellules néoplasiques détachées de la tumeur primitive qui, charriées dans la lumière du canal, viennent se fixer à son niveau pour former *un véritable cancer secondaire.* Sur les coupes, le canal se montre complètement oblitéré, mais tandis qu'à sa périphérie, les cellules cancé-



Fig. 10. — Cancer du canal thoracique, région moyenne.

reuses, implantées sur sa paroi, restent bien reconnaissables; le centre même du vaisseau ne présente que des cellules nécrosées (fig. 10). Le cancer n'est pas toujours limité à la lumière du vaisseau et, parfois, nous l'avons vu envahir, de dedans en dehors, sa paroi. Les lymphatiques, qui partent de la tumeur primitive, sont toujours injectés par des cellules néoplasiques. Mais ils ne viennent pas directement se déverser dans le canal thoracique : ils aboutissent aux ganglions prélombaires

qui sont toujours dégénérés et forment souvent une masse considérable.

Si l'on admet que l'envahissement du canal se fait par propagation centrifuge, on comprendra facilement que le cancer du canal thoracique soit constamment secondaire aux cancers des viscères abdominaux, dont les lymphatiques aboutissent à la citerne de Pecquet. Les cancers de l'estomac et ceux de l'utérus sont ceux qui donnent le plus souvent naissance aux néoplasmes secondaires du canal thoracique, puis, viennent les tumeurs du testicule, du rectum, du rein, de l'ovaire, du pancréas.

Lorsque le canal thoracique est le siège d'un cancer, il peut, lui-même, être l'origine de nouvelles localisations lymphatiques, par l'intermédiaire de lymphangites cancéreuses rétrogrades : c'est ainsi que se produit l'envahissement du ganglion sus-claviculaire. Dans un cas nous avons même observé l'existence de lymphangites cancéreuses rétrogrades de l'intestin, localisées dans la tunique sous-séreuse de cet organe.

Si l'envahissement du canal thoracique est complet, il ne laisse plus passer le courant lymphatique, et la circulation se rétablit par les voies collatérales. L'ascite chyliforme ne s'observe guère : dans un de nos cas elle était due plutôt à l'envahissement des chylifères qu'à celui du canal, dans deux autres cas elle résultait de l'envahissement du péritoine par le néoplasme. Une complication plus fréquente des cancers du canal thoracique est la phlébite de la veine sous-clavière gauche.

Si la valeur anatomo-pathologique des cancers du canal thoracique est grande, s'ils présentent même un réel intérêt physiologique, il faut donc avouer que leur histoire clinique est mal connue. Survenant à une période où la cachexie du malade est déjà très accentuée, l'envahissement du canal accélère peut-être la marche de la maladie, mais le plus souvent cette propagation du néoplasme passe inaperçue. Aucun signe clinique ne permet de la diagnostiquer à coup sûr. Le ganglion sus-claviculaire n'a été signalé que dans cinq observations sur treize, et il peut exister malgré l'absence de tout cancer du canal thoracique. L'envahissement des ganglions prélombaires s'observe dans tous les cas, mais il peut se constater sans qu'il existe de cancer du canal. L'ascite lactescente a été notée trois fois, mais dans les deux seuls cas où elle était abondante, elle résultait plutôt d'un cancer péritonéal que de l'oblitération du canal thoracique. La compression des veines spermatiques et le varicocèle double n'ont été notés qu'une fois. La phlébite du membre supérieur droit n'a été signalée que dans trois observations.

Carcinose gastrique et rectale généralisée à l'intestin grêle
(n° 46).

Les cancers multiples de tube digestif sont très rares. Le plus souvent, ces néoplasmes multiples se sont développés simultanément, tout en n'étant reliés entre eux que par un simple rapport de coïncidence. Mais, dans le cas que nous avons étudié, il nous a été possible d'établir qu'un cancer rectal et treize cancers de l'intestin grêle étaient secondaires à un néoplasme de l'estomac : la propagation s'était faite par voie veineuse.

Nature de la môle hydatiforme
(n°s 66 et 74).

La môle hydatiforme, tumeur formée aux dépens du placenta qui végète d'une manière anormale dans la cavité utérine, doit-elle être considérée comme un néoplasme malin? Des recherches récentes ont montré combien étaient fréquents les cas où le déciduome malin, placentome ou plasmodiome malin, avait été précédé d'une grossesse môlaire. D'autre part, l'étude attentive de la structure des môles jeunes permet de reconnaître une série de caractères, qui les rapprochent des déciduomes et démontrent leur tendance envahissante. La villosité môlaire, lorsqu'elle est jeune, est formée d'un axe conjonctif, lâche et souvent œdémateux, revêtu d'une première couche ectodermique, formée d'une ou deux assises de cellules de Langhans: cette couche, qui peut être de points en points interrompue, est recouverte sur toute son étendue par une couche plasmodiale, largement végétante, formée d'un protoplasma réfringent, semé de nombreux noyaux et creusé de grandes vacuoles. Parfois l'exubérance du plasmode s'accentue davantage : il forme de longues bandes qui, anastomosées en tous sens, délimitent de vastes espaces clairs ; ainsi se trouve constitué un tissu purement plasmodial, qui rappelle l'aspect du placenta du cobaye. Cette disposition se retrouve dans le déciduome malin où les vaisseaux utérins peuvent contenir de petites villosités môlaires, recouvertes de cellules de Langhans disposées en assises multiples, et des travées plasmodiales anastomosées en tous sens : il nous semblerait impossible de distinguer une villosité môlaire végétante d'une telle villosité du plasmodiome. L'analogie entre les deux néoplasmes est d'autant plus nette que, dans la môle comme dans le placentome, on voit les masses plasmodiales proliférées s'individualiser, parfois, sous forme de volumineuses cellules

néoplasiques, disposées en amas ou essaimées dans des coagulum fibrineux.

Le placentome, à type môlaire, doit, de plus, être considéré comme un néoplasme envahissant. Sans doute, comme on l'avait déjà constaté depuis longtemps, les cellules de Langhans peuvent infiltrer l'axe conjonctif de la villosité, mais le caractère envahissant appartient surtout au plasmode: les cellules plasmodiales individualisées peuvent ou s'infiltrer directement dans le tissu conjonctif de la villosité, ou envahir les tissus maternels. Au niveau de la caduque, on voit, en effet, des villosités môlaires s'accoler aux tissus maternels, et tandis que la couche superficielle de la caduque se nécrose, ou reste normale, l'envahissement de l'utérus se produit. On reconnait, entre les cellules pâles de la caduque, de volumineux éléments se présentant sous forme de cellules individualisées ou de masses plasmodiales. Leur protoplasme réfringent, leur noyau végétant et riche en chromatine permettent de les distinguer des très pâles cellules géantes que contient parfois la caduque normale. Ces cellules néoplasiques s'infiltrent, une à une, entre les cellules de la caduque qu'elles dissocient pour pénétrer dans ses couches les plus profondes jusqu'au voisinage du muscle utérin : elles se disposent souvent alors à la périphérie des vaisseaux, dont elles viennent sous-tendre l'épithélium. Ce mode d'envahissement est aussi celui qu'affectent les éléments du déciduome malin. Nous avons constamment rencontré ces caractères dans toutes les môles que nous avons examinées. *Nous croyons donc que la môle constitue un néoplasme infectant, auquel convient la dénomination de plasmodiome à type môlaire* Ce terme aurait tout à la fois l'avantage de préciser la structure de la tumeur et de la rapprocher du déciduome malin, auquel on a récemment donné le nom de *plasmodiome malin.* Nous ferons toutefois remarquer que, par essence, le placentome môlaire est envahissant; il suffit que ses éléments migrateurs résistent aux leucocytes, qui les pénètrent si souvent, qu'ils gagnent de proche en proche le muscle utérin, ou que les cellules néoplasiques soient entraînées dans les sinus sanguins, pour que la tumeur bénigne se transforme en une tumeur maligne dont aucun caractère histologique ne la distinguait déjà primitivement.

Tumeurs fibreuses de la rate
(n° 18).

Lipome du duodénum
(n° 4).

Contribution à l'anatomie pathologique de la lipomatose symétrique (n° 5).

B. — *Tuberculose.*

Tuberculose du cœur et des vaisseaux (n°s 7, 8 et 13).

Nous avons, dans deux communications, l'une faite à la Société anatomique, l'autre à la Société médicale des hôpitaux, étudié la tuberculose du myocarde, et ces recherches ont été reprises dans la thèse de Fuchs (*Thèse* de Paris, 1899) : tantôt la tuberculose du myocarde peut résulter de la propagation au cœur d'un abcès froid du péricarde, tantôt la localisation du bacille se fait, d'emblée, sous l'endocarde, entre cette séreuse et le muscle cardiaque. La tuberculose par propagation du myocarde se termine souvent par la granulie généralisée, tandis que la tuberculose sous-endocardique primitive est toujours une conséquence secondaire de la diffusion du bacille dans tout l'organisme.

Dans une autre observation, nous avons vu la tuberculose aiguë résulter de la formation d'un tubercule au niveau de la veine cave inférieure. Le malade était atteint d'une ancienne tuberculose de la capsule surrénale.

Granulie utérine (n° 49).

Les localisations de la tuberculose sur l'utérus sont rares, moins fréquente encore est la tuberculose aiguë de cet organe. L'observation, que nous avons rapportée, est intéressante, tant au point de vue anatomo-pathologique qu'au point de vue clinique. Elle montre qu'une femme atteinte de tuberculose chronique, peut, après un accouchement, être atteinte d'une tuberculose miliaire de l'utérus, localisée au niveau des sinus utérins.

Tuberculose du cæcum (n°s 47 et 50).

La tuberculose primitive se montre, en général, sous un aspect spécial qui a fait donner à la lésion par M. le Professeur Dieulafoy le nom de tuberculome hypertrophique du cæcum. A côté des formes où la lésion

est caractérisée à la fois par l'épaississement du tissu adipeux péri-cæcal, et par l'hypertrophie des parois mêmes du cæcum, muqueuse, sous-muqueuse et musculaire, qui sont largement infiltrées de tubercules, il existe des cas où l'hypertrophie, moins accentuée, s'est surtout constituée aux dépens de la couche sous-muqueuse. Enfin, il y a place à côté du tuberculome hypertrophique pour une tuberculose primitive, localisée dans la muqueuse même; cette lésion ne s'accompagne pas d'augmentation de volume du cæcum, et la tumeur que l'on perçoit parfois, en examinant le malade, est due, comme l'a montré M. le Professeur Dieulafoy, à une adénopathie tuberculeuse de voisinage.

Autopsie d'un malade atteint de pleurésie séro-fibrineuse aiguë, cytodiagnostic à lymphocytes. Tuberculose pleurale
(n° 88).

C. — *Rein.*

Les cellules rénales à l'état normal et pathologique
(n° 73).

Sur le rein de cobaye fixé au liquide de Zenker ou au liquide de Flemming, après coloration des coupes fines à l'hématoxyline de Heidenhain, au violet de gentiane, ou à la safranine, on peut mettre en évidence, au niveau des cellules du tube contourné, des formations basophiles d'aspect très différent, mais qui, toutefois, ne nous paraissent pas complètement indépendantes les unes des autres.

Dans le rein normal, ces formations sont peu abondantes. Elles sont surtout représentées par quelques granulations, groupées autour du noyau ou dans le segment libre de la cellule et, dans quelques éléments, par des filaments basaux, d'ailleurs assez rares. Aussi, avons-nous cherché à provoquer l'activité cellulaire par des injections de pilocarpine. Par ce procédé, on détermine l'apparition des filaments qui se montrent amincis du côté du noyau, avec lequel ils sont en rapport intime, et assez épais vers la base de la cellule; jamais on ne les trouve dans la portion supranucléaire du cytoplasma. D'autres fois, on trouve dans le protoplasma des granulations arrondies, fines et peu nombreuses du côté de la lumière du tube, plus grosses vers la basale, où elles se disposent en séries linéaires. Enfin, ces dispositions peuvent manquer et les granulations semblent s'accumuler dans la partie libre de la cellule. En ce point, si l'on emploie l'hématoxyline et l'éosine, il n'est pas rare d'obtenir une teinte violette diffuse.

Si la dose de pilocarpine injectée est très forte, l'élargissement de la lumière des tubes contournés devient très considérable : les cellules rénales sont très rétractées, les noyaux clairs se vident de chromatine; par contre, les protoplasmas prennent fortement les colorants; les filaments sont nombreux, minces, le plus souvent fragmentés, les granulations arrondies rares ou très fines, quelquefois pulvérulentes. Il semble, qu'ici on soit en présence de figures pathologiques, permettant d'interpréter, en d'autres circonstances, certaines altérations fines de la cellule rénale.

A ce point de vue, nous avons eu l'occasion d'étudier, dans de bonnes conditions, deux cas de néphrite appendiculaire toxique (rein appendiculaire du Professeur Dieulafoy). Dans les deux cas, il s'est agi d'une néphrite dégénérative aiguë, à lésions localisées au niveau des tubes contournés et de la branche large de Henle, c'est-à-dire à tout l'appareil sécréteur. De points en points, et surtout à la base de la cellule, s'amassaient de fines granulations graisseuses; beaucoup de ces cellules étaient en état de dégénérescence granulo-graisseuse. Mais toutes n'étaient pas prises au même degré. Dans le noyau, réduit à une sorte d'utricule réfringent ou grisâtre, les colorants ne réussissaient, parfois, qu'à mettre en évidence le nucléole ou quelques grains très fins; le protoplasma prenait une coloration diffuse par l'éosine ou la fuchsine; les granulations acidophiles n'étaient pas isolables. En d'autres points, au contraire, les noyaux absorbaient intensément la couleur, et, au milieu d'un vague réticulum protoplasmique, se disposaient de nombreux grains grisâtres très fins. Enfin, dans quelques cellules, très rares, on relevait la présence de filaments, paraissant rattacher le noyau à la base de la cellule. Exceptionnellement, ces filaments, partis d'un noyau clair, étaient gros, irréguliers, variqueux; plus souvent, ils se présentaient comme de fins tractus granuliformes, irréguliers, rompus par places ou renflés. Les granulations basophiles manquaient dans quelques cellules; ordinairement, on les retrouvait mais, plus rares qu'à l'état normal, grosses ou petites, disposées sans ordre à la base de l'élément.

Ces formations, comparées aux images normales de la sécrétion rénale, paraissent les produits pathologiques d'un noyau qui ne reste pas étranger aux transformations morbides subies par le cytoplasma.

Pour le rein comme pour le foie ou le pancréas, il faudrait donc accorder une part importante à l'activité nucléaire, non seulement dans la sécrétion normale, mais aussi dans la sécrétion pathologique : cette intervention étant représentée par la production de filaments basaux à affinités tinctoriales spéciales.

Kystes multiples des voies urinaires
(n° 6).

D. — *Foie*.

Histologie normale et pathologique des capillicules biliaires
(nos 40 et 41).

Sur les foies fixés par l'alcool, ou mieux par le sublimé en solution concentrée, soit que l'on étudie l'organe sur le fœtus humain, soit sur l'adulte, on peut facilement reconnaître les capillicules biliaires primordiaux. Pour y parvenir, on doit, en suivant une technique histologique que M. Letulle a indiquée avec nous, employer l'alun de fer et la méthode de Heidenhain. Le capillicule tranche, alors, nettement par la coloration noire de ses parois sur les cellules hépatiques qui l'environnent. On peut suivre le fin vaisseau dans toute son étendue, voir son origine, ses affluents et sa terminaison.

Cette étude n'est pas moins intéressante lorsqu'on examine le tissu hépatique altéré.

Dans les foies gras, le capillicule, écrasé par les cellules qui viennent au contact l'une de l'autre, cesse d'être visible ; il en est de même dans la dégénérescence amyloïde. Dans le cancer primitif du foie à forme trabéculaire, le capillicule reste visible, même au milieu des masses néoplasiques les mieux caractérisées. Dans l'ictère chronique, il est toujours dilaté et renferme souvent de fins calculs.

Dans les cirrhoses, quelle qu'en soit la nature anatomique, le capillicule peut être très dilaté et prend souvent un aspect moniliforme : il contient des leucocytes polynucléaires. La recherche du capillicule permet aussi, une fois de plus, de bien établir que les néocanalicules biliaires ne sont que des travées hépatiques atrophiées, pourvues encore d'un volumineux canal excréteur.

La région vatérienne du duodénum : anatomie et histologie de l'ampoule de Vater (nos 14, 15 et 24).

Dans ces travaux, faits en collaboration avec M. Letulle, nous avons fixé les différents types morphologiques de l'ampoule de Vater : nous avons insisté sur les cas où l'ampoule n'existe, pour ainsi dire, pas ;

le canal de Wirsung et le canal cholédoque s'ouvrant isolément dans le duodénum (fig. 11). Nous avons établi quelles sont les distances qui sépa-



Fig. 11. — Les différents types de l'ampoule de Vater.

rent l'ampoule de Vater du pylore et de la caroncula minor, et quel est le

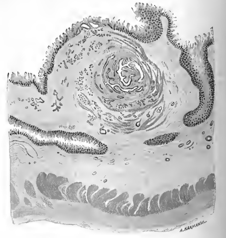


Fig. 12. — Coupe transversale de la region vatérienne (2e type).

nombre des cas où le canal cholédoque ne traverse pas le pancréas. Nous avons noté l'existence des ganglions péricholédociens et nous avons décrit la structure histologique de l'ampoule de Vater (fig. 12).

Lithiase totale des voies biliaires
(n° 3).

Foie alcoolique pigmenté
(n° 12).

Cirrhose hépatique chez le lapin, hémorragie péritonéale mortelle, à la suite d'une légère intoxication (n° 43).

E. — *Placenta et lésions congénitales.*

Les adhérencee placentaires
(n° 71).

Dans tous les cas que nous avons étudiés, il nous a été facile de démontrer qu'il existait des malformations de la caduque. Tantôt, on voyait les fibres musculaires de l'utérus s'intriquer d'une façon intime avec ses éléments : la déhiscence normale de la membrane duodénale ne pouvait donc plus se faire. Tantôt, la caduque était complètement atrophiée et les villosités s'inséraient directement sur le muscle ntérin.

Examen histologique du placenta dans un cas de groseesse interstitielle
(n° 27).

Kyste congénital du cou
(n° 10).

Malformations multiples, rétréciesement du duodénum, dilatation de l'œsophage, etc. (n° 23).

Rupture d'un anévrisme de la crosse de l'aorte dans la bronche gauche. Hémorragie en deux temps. Etude des léeions pulmonaires (n° 22).

Lésion linguale farcie de levure
(n° 89).

II. — TRAVAUX DE CLINIQUE

A. — *Maladie d'Addison.*

Le syndrome pseudo-péritonéal de la maladie d'Addison
(n°s 26 et 82).

Au cours de la maladie d'Addison confirmée ou fruste, mais toujours au cours d'un état surrénal déjà marqué, depuis quelque temps, par des douleurs abdominales, des troubles digestifs et une notable asthénie, on peut voir apparaître un syndrome pseudo-péritonéal. Ce syndrome peut se présenter sous l'aspect pseudo-appendiculaire. L'insuffisance surrénale est alors caractérisée par des souffrances très vives, siégeant au voisinage de la fosse iliaque, par des vomissements, par une constipation opiniâtre, par un facies péritonéal; à ces symptômes se joignent l'hypothermie, l'abaissement de la tension artérielle et une asthénie absolue.

L'exploration méthodique de la région de Mac Burney permettra d'écarter le diagnostic d'appendicite; et, grâce aux signes de l'insuffisance surrénale, on pourra diagnostiquer la nature de la maladie. Le pronostic de ce syndrome pseudo-appendiculaire est grave, mais la relative lenteur des accidents laisse, parfois, au traitement opothérapique le temps d'arrêter l'évolution des accidents.

Le pronostic des accidents lorsqu'ils simulent la péritonite généralisée est au contraire fatal. Le tableau est, de tous points, celui d'une péritonite aiguë : brusque début, vomissements, diarrhée, forte hyperthermie, accélération du pouls, hyperesthésie abdominale très marquée; mais, en même temps, apparaissent, l'asthénie et les douleurs lombaires.

La constatation d'une infection à streptocoque nous permit, dans un de nos cas, d'éclairer la pathogénie de ces symptômes et de reconnaître qu'ils caractérisent d'une part une infection bactérienne, de l'autre l'insuffisance surrénale aiguë, provoquée par la septicémie.

B. — *Études sur les arthrites purulentes.*

Arthrites à gonocoques
(nos 33 et 56).

Les cas, où l'on a pu parvenir à démontrer la présence du gonocoque dans le liquide synovial d'une arthrite blennorragique, se sont multipliés en ces dernières années. Les deux cas que nous avons observés nous paraissent, pourtant, préciser quelques points intéressants.

Dans ces deux cas, l'arthrite ou la périarthrite survinrent au cours de vaginites très peu marquées, qui n'avaient guère, d'abord, attiré l'attention. Dans les deux cas, les examens directs permirent de démontrer que le liquide purulent, prélevé dès le début de la localisation articulaire, contenait de nombreux gonocoques, tandis que, par les ponctions ultérieures, on ne put en déceler. Mais ce sont les cultures qui restent le procédé le plus sensible pour déceler la présence du gonocoque dans un liquide articulaire. C'est ainsi que dans nos deux cas les cultures montraient encore la persistance du gonocoque dans le pus, alors que l'examen direct ne fournissait déjà plus que des résultats négatifs. C'est donc aux cultures que l'on doit surtout s'adresser, pensons-nous, pour établir la présence du gonocoque dans un épanchement articulaire. Sur quels milieux convient-il de faire cette recherche? A côté des milieux les plus favorables, nous croyons qu'il faut faire une place bien spéciale au sang gélosé de Bezançon et Griffon, qui donne des colonies très caractéristiques et très abondantes. Si l'on ne possède au moment de la ponction aucun milieu spécial, on pourra, parfois, obtenir de bons résultats en faisant l'examen du pus, après l'avoir laissé séjourner pendant vingt-quatre heures à l'étuve à 37 degrés. Mais il convient de signaler l'intérêt des cultures sur la gélose ordinaire, couverte d'une abondante couche de pus; les tubes, capuchonnés et placés à l'étuve sur un plateau incliné, peuvent donner des colonies assez abondantes et très caractéristiques; nous croyons que la présence du pus à la surface de la gélose, en modifiant la composition du milieu de culture, explique le développement du gonocoque en milieux ordinaires. Dans nos recherches, le bouillon additionné d'un tiers de pus s'est montré également fertile. L'examen sur lamelle nous a fourni l'explication de ces faits : les gonocoques étaient groupés en amas, autour des éléments purulents que contenait le bouillon. *Ces faits peuvent, pensons-nous, avoir un intérêt pratique; ils montrent que la culture du gonocoque, dans les cas où l'on ne peut faire usage des milieux les plus favorables, pourra être tentée sur les milieux ordinaires largement ensemencés et imprégnés de liquide articulaire.*

Arthrites à pneumocoque
(nos 37 et 77).

Arthrites à pneumocoques du nouveau-né. — C'est surtout chez l'adulte que s'observe l'arthrite purulente à pneumocoque; malgré la grande fréquence des infections pneumococciques chez les enfants, les localisations articulaires du diplocoque de Talamon-Frankel sont presque inconnues chez eux. Sur 32 cas d'arthrite à pneumocoque, publiés tant en France qu'à l'étranger, avant 1901, deux seulement se rapportent à des enfants : l'une a trait à un enfant de cinq ans, qui, trois jours après la terminaison d'une pneumonie, fut atteint d'une infection à pneumocoque, localisée aux genoux et aux coudes; dans l'autre les arthrites, développées chez un enfant de huit ans, restèrent séro-purulentes. Sur 35 cas d'arthrite à pneumocoques relevés par nous, 34 concernent des sujets adultes, dont 28 étaient âgés de plus de trente ans, et 6 de plus de soixante ans. L'arthrite à pneumocoque n'a donc jamais encore été signalée chez le nouveau-né.

L'histoire clinique de ce cas peut être ainsi résumée : l'enfant est né à terme d'une mère bien portante; l'accouchement a été laborieux. L'enfant présentait à sa naissance un bec-de-lièvre avec fissure palatine; quatre jours après la naissance, on pratique, dans le service d'accouchement, un avivement des bords de la plaie et une suture. L'état général reste bon jusqu'au septième jour; à ce moment, on remarque un léger suintement purulent au niveau des points de suture; trois jours après, on enlève les fils, la réunion des bords de la plaie ne s'est pas faite. La plaie reste suppurante pendant neuf jours; l'enfant maigrit de 200 grammes, il a de la diarrhée et des vomissements; on constate une tuméfaction de son épaule droite; en trois jours l'articulation devient le siège d'un volumineux épanchement; l'état général de l'enfant est très grave et, cinq jours après le début des accidents articulaires, l'enfant succombe.

L'autopsie démontra que l'articulation scapulo-humérale était le siège d'un abondant épanchement purulent; ni les méninges, ni la plèvre, ni le péricarde, ni l'endocarde n'avaient été frappés par le même processus.

L'examen du pus que contenait l'articulation de l'épaule permit de reconnaître que la suppuration était due au pneumocoque.

L'arthrite à pneumocoque est le plus souvent consécutive à une infection pulmonaire ou broncho-pulmonaire, ce sont du moins ces facteurs que nous retrouvons dans 28 cas sur 32. Or, dans notre cas, l'enfant n'ayant pas présenté de localisation pulmonaire primitive du pneumocoque, deux hypothèses pouvaient être faites : ou l'origine de l'infection

était congénitale, il s'agissait d'une transmission de la mère au fœtus ; ou l'origine de l'infection du nouveau-né était dans la plaie suppurante de la lèvre, seule lésion dont il fût atteint. Contre la première hypothèse plaidaient l'intégrité parfaite de la santé de la mère et la longueur de la période de vingt et un jours qui s'écoula entre la naissance de l'enfant et l'apparition de l'arthrite purulente. En faveur de la deuxième hypothèse, on pouvait supposer que le pneumocoque, hôte si fréquent de la bouche, avait pénétré dans l'organisme de l'enfant par la plaie labiale. Cette hypothèse fut confirmée au moment de l'autopsie, car l'examen du pus, qui siégeait encore au niveau de la plaie labiale, permit d'y découvrir le pneumocoque.

Il restait encore à expliquer comment s'était faite la localisation du pneumocoque à l'articulation scapulo-humérale. Lorsque l'arthrite à pneumocoque succède à une pneumonie, on peut concevoir que le pneumocoque, existant dans le sang, puisse venir se localiser, dans une articulation, si celle-ci présente un lieu de moindre résistance. En effet, en analysant 32 cas d'arthrite à pneumocoque, on trouve dans 10 cas une cause déterminante locale : 9 fois un traumatisme direct, 2 fois un rhumatisme articulaire aigu, 4 fois un rhumatisme chronique, 2 fois une goutte saturnine, 1 fois une arthrite aiguë antérieure. Dans notre cas, on ne peut évidemment découvrir aucune affection inflammatoire de l'épaule, antérieure à l'arthrite; mais il semble que l'on peut invoquer l'action du traumatisme. Nous savons que l'enfant s'était présenté en position occipito-iliaque gauche antérieure; or, il n'est pas rare, au cours de la période d'expulsion de l'accouchement normal, que l'épaule droite soit traumatisée; nous savons, d'ailleurs, que l'accouchement fut long et pénible; il nous est donc permis de supposer, sans affirmer toutefois cette hypothèse, que l'épaule droite du nouveau-né, traumatisée pendant la période d'expulsion, s'est trouvée en état de moindre résistance. Dès lors, toute l'histoire pathologique de notre petit malade paraîtrait s'éclairer : infection d'une plaie buccale, septicémie à pneumocoques, d'autant plus facilement réalisée que l'enfant était un débile dont l'alimentation se faisait difficilement, enfin localisation de l'infection sur une articulation traumatisée.

Arthrites à pneumocoques du vieillard. — Un deuxième cas nous a montré le rôle des accidents inflammatoires chroniques dans la localisation des infections articulaires à pneumocoque. Une femme atteinte, depuis de longues années, d'arthrite sèche du genou contracte une infection pulmonaire à pneumocoque. Au décours de sa maladie éclate brusquement une arthrite purulente de l'articulation malade.

L'autopsie permit de retrouver, à la fois, les lésions récentes de l'arthrite à pneumocoque et les altérations anciennes qui avaient facilité la localisation du processus.

Ces deux faits cliniques possèdent toute la valeur démonstrative d'une expérience de laboratoire : ils donnent une illustration clinique aux recherches expérimentales de Hermann, Kasparek, Gabbi, Ausset, Zuber; ils montrent comment le pneumocoque, introduit dans l'organisme par une effraction des téguments, peut venir se locatiser sur une articulation déjà traumatisée.

C. — *Les cachexies parasitaires (bothriocéphale, ankylostome)* (nos 78 et 93).

L'*intoxication bothriocéphalique* produit un syndrome caractérisé par une cachexie rapide, une intolérance gastrique accompagnée de diarrhée et une anémie grave. Cette anémie se rapproche par bien des points de l'anémie pernicieuse, elle en diffère par des nuances souvent bien nettes; mais c'est l'examen des matières fécales qui permet, seul, d'établir le diagnostic de l'anémie bothriocéphalique. Le traitement, par l'extrait éthéré de fougère mâle, suffit, dans la majorité des cas, à assurer une rapide guérison. Lorsque les troubles digestifs sont très accentués, lorsque l'anémie est très intense, lorsque le nombre des globules blancs est augmenté, lorsque la réaction myéloïde du sang est très marquée, le pronostic de la maladie peut être considéré comme grave ; si, après l'administration du traitement anthelminthique, la réparation du sang ne se fait pas rapidement, on doit craindre une issue fatale. Après la guérison, le malade doit être éloigné de toute cause nouvelle d'infection ; on doit s'assurer, en examinant de temps à autre ses garde-robes, que son intestin ne renferme plus de bothriocéphales.

Cinquante pour cent des sujets frappés de cachexie palustre, à la suite d'un séjour prolongé au Congo, sont aussi atteints d'*ankylostomiase*. Cette maladie parasitaire détermine, chez eux, peu de troubles fonctionnels, mais contribue à provoquer une anémie intense, dont la formule hématologique diffère un peu de celle de l'anémie palustre simple. Le traitement de l'ankylostomiase ne doit jamais être négligé chez ces malades, il assure souvent leur guérison définitive.

Un cas de mycose hypodermique généralisée (n° 83).

D. — *Pleurésies chyliformes tuberculeuses*
(n° 81).

Le malade, dont nous avons étudié l'histoire, était atteint d'une pleurésie chyliforme tuberculeuse, dont la durée put être évaluée à plus de six ans.

L'observation de notre malade rappelle par bien des points celle des malades atteints de pleurésie chyliforme ordinaire : même début à bas bruit, même longue période de silence, mêmes caractères du liquide. Mais à notre malade appartiennent en propre la lente reproduction du liquide, la transformation du liquide chyliforme en pus et la constitution d'un pneumothorax. Dix inoculations ont démontré que cette pleurésie était tuberculeuse. Cette observation vient donc se joindre à celles de Guéneau de Mussy et de Poupy.

Parmi les pleurésies chyliformes tuberculeuses, les unes sont primitives et possèdent une allure très torpide, les autres sont secondaires à une tuberculose pulmonaire avancée; le pronostic de celles-ci est encore plus grave que celui des pleurésies chyliformes primitives, car elles peuvent se terminer par une mort rapide.

L'aspect du liquide de ces pleurésies chyliformes tuberculeuses résulte, comme celui du liquide des autres pleurésies chyliformes, de la désintégration des leucocytes et de la fibrine. On les voit parfois succéder à des épanchements sérofibrineux ; à leur période terminale, elles peuvent se transformer en pleurésies purulentes ou devenir à nouveau sérofibrineuses,

E. — *Système nerveux*

Névralgie lombo-abdominale et zona
(n° 79).

Le zona de la première paire lombaire peut être précédé et accompagné de violentes douleurs névralgiques, dont l'importance clinique prime parfois celle de l'éruption zostérienne. Les douleurs névralgiques affectent le type de la névralgie lombo-abdominale ou iléo-scrotale. Le siège de la douleur, ses irradiations, les vomissements du malade, les troubles de la sécrétion urinaire peuvent faire croire qu'il s'agit d'une colique néphritique. L'analyse des symptômes et l'évolution de la maladie autorisent à mettre le rein hors de cause.

Névrites périphériques au cours d'un ictère infectieux
(n° 5).

**Paralysie unilatérale du voile du palais
chez un tuberculeux** (n° 55).

Un cas de chorée de l'adulte
(n° 53).

Syndrome et maladie de Bonnier
(n° 52).

Méningite cérébro-spinale consécutive à une otite
(n° 36).

F. — *Pathologie tropicale*

La trypanosomiase chez les blancs
(n°s 94, 95, 97 et 98).

Vingt observations, publiées en trois ans, ont démontré que la race blanche, moins apte que la race noire à contracter la *trypanosomiase*, ne doit pas être pourtant considérée comme réfractaire à cette maladie.

Trois de ces vingt observations ont été recueillies par nous : aussi avons nous cherché à grouper les symptômes qui permettent de dépister une infection à trypanosome chez les blancs qui reviennent d'Afrique.

Notre étude n'a pas porté sur le diagnostic de la maladie du sommeil, dont le tableau clinique était trop connu pour qu'il fût nécessaire de le tracer à nouveau, mais sur la fièvre trypanosomiasique : le syndrome trypanosomiasique est constitué par une fièvre d'un type et d'une évolution spéciale (fig. 13), par une accélération permanente du pouls, par des érythèmes, des œdèmes et des adénopathies; à ces signes cardinaux s'ajoutent encore des phénomènes moins constants, tels que la céphalée, la polypnée et l'hypertrophie de la rate.

Parmi ces symptômes, que nous avons décrits avec tous leurs caractères en nous appuyant sur les cas antérieurs aux nôtres, il en est quelques-uns sur lesquels nous avons insisté tout particulièrement.

Nous avons décrit à nouveau les *adénopathies*, en ajoutant quelques notions à celles qui étaient déjà connues; nous avons particulièrement

insisté sur le siége, la consistance, le volume des ganglions; nous avons signalé la grande fréquence de l'adénopathie sus-épitrochléenne.

Nous avons décrit les *exanthèmes* de la fièvre trypanosomiasique sous deux types différents. Chez un de nos malades nous avons en effet observé :

a) *Une éruption vésiculo-papuleuse* (type Broden, Dupont, Martin). Cette éruption était localisée aux bras et à la base du thorax. Elle était constituée par de petites papules légèrement saillantes, d'une coloration jambonnée; ultérieurement, on vit se développer à leur niveau de petites vésicules, à contenu plus ou moins translucide. Ces éléments

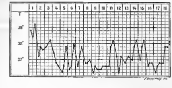
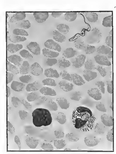


FIG. 13.

papulo-vésiculeux laissèrent à leur suite des taches brunâtres, dont le centre était légèrement déprimé et gaufré. Cette éruption, très prurigineuse, rappelait certaines éruptions de gale, mais il nous fut facile de reconnaître qu'elle ne présentait aucune relation avec cette maladie parasitaire.

b) Plus caractéristique fut un *érythème circiné* (type Forde, Manson, Gunther) qui apparut sous nos yeux et persista longtemps. Cette éruption était localisée au moignon de l'épaule, aux hypocondres, à l'épigastre, à la région sous-axillaire, à la région lombaire. Quelques éléments se voyaient encore à la région interscapulaire et aux bras. L'éruption était caractérisée par des anneaux, assez régulièrement arrondis ou ovalaires, légèrement saillants, et colorés en un rose violacé. Ces anneaux, d'une largeur de 4 à 12 millimètres, circonscrivaient des espaces tégumentaires dont le diamètre variait de 2 à 12 centimètres. La peau, à ce niveau, était normale, légèrement rosée, ou verdâtre et un peu ecchymotique. Parfois, les cercles érythémateux étaient confluents, de manière à constituer de très larges placards polycycliques. Quelquefois, le placard érythémateux figurait deux anneaux concentriques, plus ou moins nets. Au moment de leur apparition, les éléments formaient des placards érythémateux dont l'aspect était nettement urticarien, mais ils n'étaient jamais le siège d'aucun prurit. Bientôt, on voyait leur

centre se décolorer et se déprimer : l'anneau était alors constitué. Il n'est pourtant pas possible d'affirmer que tous les placards d'érythème circiné subissent cette évolution. Les placards apparaissent par poussées simultanées, comportant de 12 à 14 éléments; la topographie, les dimensions, la durée de chacun de ces éléments sont variables. L'évolution de chacun d'eux se fait en dix à quinze jours. Quelques éléments peuvent laisser, à leur suite, un anneau pigmenté, qui, d'ailleurs, ne tarde pas à s'effacer à son tour. Signalons encore trois faits intéressants : le malade est toujours atteint de dermographie très nette, et cette dermographie est encore plus marquée au niveau des placards circinés; les éléments, peu visibles, au moment où l'on fait découvrir le malade, deviennent très apparents quelques minutes plus tard; les points où de nombreuses poussées d'érythème se sont succédé, à bref intervalle, peuvent devenir le siége de fines varicosités superficielles, d'apparence nævíforme.


Fig. 14.

L'existence de semblables érythèmes nous a autorisé à décrire une forme exanthématique de la trypanosomiase. Cette forme dans laquelle le diagnostic s'impose, pour ainsi dire, avant la recherche du trypanosome dans le sang, s'oppose aux formes frustes de la maladie : le premier des cas que nous avons publiés reproduisait ce dernier type.

Le syndrome clinique de la trypanosomiase ne permettra en général que de soupçonner l'existence de la maladie. C'est à la recherche du parasite dans le sang, dans les ganglions, dans le liquide céphalorachidien qu'il appartiendra de prouver l'existence de l'infection. Après avoir décrit les procédés qu'il convient d'employer pour déceler le trypanosome dans les milieux organiques, nous avons montré que l'on peut retrouver aussi le parasite en faisant des préparations à l'aide du sang qui s'écoule aprés scarification de l'érythème spécifique. Cette constatation prouve toute la valeur des exanthèmes de la trypanosomiase et fournit un nouveau procédé de diagnostic (fig. 15).

Diagnostic du bouton d'Orient par la recherche du piroplasme (n° 99).

Il est facile de reconnaître le bouton d'Orient (clou de Biskra, bouton d'Alep, etc.), lorsqu'on se trouve en présence d'une ulcération bien caractéristique, contractée dans un des pays où la maladie est endémique; mais on méconnaît plus aisément une lésion débutante, une lésion abortive, une lésion largement ulcéreuse. Aussi y a-t-il intérêt à faire, alors, appel aux recherches de laboratoire et à demander à la bactériologie d'établir un diagnostic précis.

Dès 1885, Cunningham avait vu, dans les coupes d'un bouton de Delhi, de larges cellules bourrées d'organismes qu'il considéra comme des protozoaires.

En 1886, Gustav Riehl observait dans le derme d'un bouton d'Orient de grandes cellules épithélioïdes, où étaient inclus des sortes microcoques qui lui semblèrent entourés d'une espèce de capsule.

En 1891, Firth retrouvait les corps de Cunningham, pour lesquels il proposait le nom de « Sporozoa Furonculosa », Enfin, en 1904, Wright donnait la première description complète du parasite qu'avaient entrevu les auteurs précédents, en montrait des photographies et le désignait sous le nom d' « Helcosoma tropicum ». Après avoir employé la fixation par l'alcool méthylique et la coloration par la méthode de Romanowsky, Wright mit facilement en lumière l'helcosoma, aussi bien dans les coupes que dans les frottis. « Ces organismes sont généralement ronds, dit-il, nettement délimités et mesurent de 2 à 4 μ de diamètre. Leur périphérie se colore en bleu pâle, tandis que leur portion centrale reste incolore. Dans l'intérieur des parasites, deux portions, l'une grande et l'autre petite, se colorent en lilas. La portion la plus étendue mesure un quart ou un tiers du volume total de l'helcosoma. Sa forme est variable, mais elle se confond toujours, suivant sa partie convexe, avec la limite extérieure de l'organisme. La petite portion est quelquefois arrondie, mais elle a, souvent aussi, la forme d'une baguette; elle est située au voisinage de la portion principale ou à la périphérie du parasite. »

Bientôt MM. Laveran et Mesnil rapprochaient l'Helcosoma tropicum du piroplasme, qui cause la fièvre rémittente désignée sous le nom de Kala azar, et complétaient la description de Wright. Dès lors, le nombre des cas, où le piroplasme a été retrouvé, s'est rapidement accru. MM. Laveran et Mesnil ont étudié quatorze pus ou raclages de lésions, et ce n'est que dans une seule de leurs préparations que le piroplasme a manqué.

La constance de ces résultats semble bien établir le rôle pathogénique

du piroplasme. Sa constatation (Billet) dans des lésions que la clinique permet d'identifier avec le bouton d'Alep ou de Biskra (bouton du Nil) prouve encore la valeur de la découverte de Wright. Il est donc possible, aujourd'hui, dans les cas où le diagnostic clinique d'un bouton d'Orient reste hésitant, de conseiller la recherche méthodique du piroplasme.

C'est ce qu'a démontré l'histoire d'un malade que nous avons pu suivre. Son observation nous a semblé posséder un intérêt tout spécial, tant clinique que bactériologique : notre malade, en effet, a été longtemps observé, et on a vu le nombre de ses piroplasmes diminuer à mesure que sa lésion se cicatrisait ; lorsque nous avons examiné F... pour la première fois, n'eût été son histoire pathologique, le diagnostic de la lésion aurait été presque impossible. Un examen bactériologique, d'une extrême simplicité, a permis, en quelques instants, de résoudre la question. *Aussi pensons-nous que la recherche du piroplasme devra être pratiquée chaque fois que l'on se trouvera en présence d'une lésion suspecte, survenue à la suite d'un séjour dans les régions où se rencontre le bouton d'Orient.* S'il s'agit d'une lésion ancienne ou suppurante, on pratiquera le raclage des bords de la plaie. S'il s'agit d'une lésion récente ou cicatrisée, on incisera les tissus infiltrés, on grattera avec la lancette la surface des sections, on fera les préparations avec la sérosité ainsi recueillie. Le parasite sera facile à reconnaître, après l'action du bleu de Giemsa ; on aura soin de ne pas le confondre avec les hématoblastes qui ne contiennent jamais un karyosome aussi bien coloré, aussi homogène, aussi nettement périphérique. Au surplus, jamais les hématoblastes ne renferment le bâtonnet trapu et rectangulaire que l'on voit dans l'organisme de Wright.

Un dernier point mérite d'être relevé dans notre observation : nous avons trouvé des piroplasmes, libres, dans le sang recueilli à quelque distance du bouton ; et, quoique nous n'ayons pu en dépister, d'une façon certaine, dans le sang de la circulation générale, cette diffusion du parasite nous semble déjà un fait intéressant, qui permet de mieux comprendre la transmission de la maladie par les insectes ou les moustiques.

Un cas de chylurie filarienne
(n° 100).

Un cas d'abcès dysentérique du poumon
(n° 101).

QUATRIÈME PARTIE

HYGIÈNE

Sérothérapie antidiphtérique préventive chez les enfants atteinte de rougeole (nº 28).

Huit cent cinquante-cinq enfants, hospitalisés à l'hôpital Trousseau dans le service de la rougeole, furent soumis par M. Netter et nous, dès le jour de leur entrée, à une injection de sérum antidiphtérique. On espérait, ainsi, éviter les cas intérieurs de diphtérie. La dose inoculée fut de 5 centimètres cubes pour les nourrissons, de 10 centimètres cubes pour les autres enfants. Vingt-sept cas de diphtérie furent pourtant constatés. Douze de ces cas existaient au moment de l'admission. Trois survinrent avant que l'immunisation ne fût acquise (un, au deuxième jour, deux an troisième jour, aprés l'inoculation).

Dix cas de diphtérie éclatèrent dans la période, au cours de laquelle l'injection de sérum exerce d'ordinaire une influence préventive.

Il semble donc que chez les sujets atteinte de rougeole, l'action préventive du sérum antidiphtérique soit moins efficace que chez les autres enfants.

D'autre part, l'injection préventive ne semble avoir aucune action atténuante sur les diphtéries qu'elle ne peut prévenir. La très grande majorité de nos cas se sont terminés par la mort.

Les bacilles diphtériques isolés chez les malades ne présentaient pas de caractères particuliers.

Prophylaxie de la fièvre typhoïde par le vaccin de Wright (nº 72).

Après avoir résumé l'ensemble des travaux de Wright sur cette question, nous montrons combien il est encore difficile d'avoir une opinion bien arrêtée sur sa méthode.

Il importerait par une étude très attentive de statistiques détaillées, de préciser la durée de l'immunité que confère le vaccin de Wright; c'est là un donnée pratique indispensable à l'application rigoureuse de la méthode, c'est une donnée théorique nécessaire, si l'on veut pouvoir nppr écier, à l'abri de toute cause d'erreur, la valeur du procédé. Toute statistique, pour posséder un indiscutable intérêt, devra désormais nous indiquer, d'une pnrt, les doses employées et, de l'autre, le moment d'apparition des cas : on évitera ainsi de compter au passif de la méthode les fièvres typhoïdes développées, avant que l'immunisation ne soit acquise, ou nprés que son action est épuisée. C'est seulement loreque l'on possédera de pareils documents, que l'on pourra définitivement juger la valeur du vaccin de Wright. Jusque-là, il faudra néanmoins se souvenir que la grande majorité des documents, pour incomplets qu'ils soient, est nettement en faveur du vaccin de Wright; la morbidité chez les eujets inoculés a été de 318, alors que, sans l'emploi du sérum, elle aurait été de 546; la mortalité a été de 40 sujets au lieu de 120. Le vaccin de Wright a préservé de la fièvre typhoïde 228 sujets et sauvé l'existence de 80 soldats; c'est un résultat qui mérite d'être soigneusement retenu.

Les médicatione préventivee
(n° 76).

La sérothérapie préventive de la diphtérie et celle du tétanos sont étudiées dans tous leurs détails : dans quelles circonstances faut-il avoir recours à la sérothérapie préventive? quelles doses doit-on employer? quelle est la technique de l'inoculation? quels en eont les résultats? la sérothérapie peut-elle présenter des dangers?

Les résultats de la sérothérapie antipesteuse sont comparés à ceux que donne l'inoculation du vaccin de Haffkine. Les tentatives de vnccinntion contre le choléra et la fièvre typhoïde, les recherches récentes sur la fièvre jaune sont enfin brièvement étudiées.

TABLE DES MATIÈRES

Paris. — L. MARETHEUX, imprimeur, 1, rue Cassette. — 15340.